

**Meiner lieben Familie**

**Verlauf von Basaliomerkrankungen:  
Analyse patienten-, tumor-, diagnose- und  
therapiebezogener Parameter**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
*doctor medicinae (Dr. med.)*

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Kristin Nicolaus  
geboren am 21. Juni 1985 in Eilenburg

**Gutachter:**

1. Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau, Jena
2. Prof. Dr. Dr. Henning Schliephake, Jena
3. PD Dr. Dr. Michael Thorwarth, Starnberg

**Tag der öffentlichen Verteidigung:** 04. Mai 2010

**I. Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
B-Scan	brightness-Scan
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d.h.	das heißt
et al.	et alii
etc.	et cetera
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
ICD	International Classification of Diseases
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
mm	Millimeter
OP	Operation
PVW	positiver Vorhersagewert
sog.	so genannt
Tab.	Tabelle
UVB	Ultraviolettstrahlung-B (280-315nm)
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

**II. Inhaltsverzeichnis**

<b>I. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>II. Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Zusammenfassung .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>9</b>
<b>3. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....</b>	<b>15</b>
<b>4. Material und Methoden .....</b>	<b>16</b>
4.1. Studiendesign und Datenerhebung .....	16
4.1.1. Patientenbezogene Parameter .....	16
4.1.2. Tumorbezogene Parameter .....	16
4.1.3. Diagnosebezogene Parameter .....	17
4.1.4. Therapiebezogene Parameter .....	17
4.1.5. Verlaufsbezogene Parameter .....	18
4.2. Statistik .....	19
<b>5. Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung .....</b>	<b>21</b>
5.1. Patientenbezogene Ergebnisse .....	21
5.1.1. Geschlechtsverteilung.....	21
5.1.2. Altersverteilung .....	21
5.2. Tumorbezogene Ergebnisse.....	22
5.2.1. Anamnesedauer.....	22
5.2.2. Lokalisation .....	22
5.2.3. Größenausdehnung .....	24
5.2.4. Präoperative Symptomatik.....	24
5.2.5. Histologische Subtypen .....	25
5.2.6. Tumorklasse .....	26

5.3.	Diagnosebezogene Ergebnisse .....	27
5.4.	Therapiebezogene Ergebnisse .....	29
5.4.1.	Operationsform .....	29
5.4.2.	Anästhesieform .....	29
5.4.3.	Klinischer Aufenthalt .....	30
5.4.4.	Nachresektionen und histologische Diagnose .....	30
5.4.5.	Art der Defektdeckung .....	32
5.5.	Analyse des postoperativen Verlaufs.....	33
5.5.1.	Korrekturoperationen .....	33
5.5.2.	Auftreten von Rezidiven und neuen Basaliomen .....	33
5.5.3.	Allgemeine Rezidivanalyse .....	34
5.5.4.	Rezidivanalyse in Abhängigkeit von der Tumorklasse.....	36
5.5.5.	Rezidivanalyse in Abhängigkeit von der Art der histologischen Aufarbeitung	37
<b>6.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>38</b>
6.1.	Patienten- und tumorbezogene Parameter .....	38
6.2.	Diagnosebezogene Parameter .....	41
6.3.	Therapiebezogene Parameter .....	42
6.4.	Parameter des postoperativen Verlaufs.....	47
<b>7.</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>50</b>
<b>III.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>IV.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>59</b>

## 1. Zusammenfassung

**Problemstellung und Zielsetzung:** Das Basaliom stellt den häufigsten malignen Tumor der Haut dar, der durch die stetig ansteigende Inzidenzrate ein optimales Therapiemanagement erfordert. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse des Verlaufs von Basaliomerkrankungen unter Einbeziehung patienten-, tumor-, diagnose- und therapiebezogener Parameter.

**Methodik:** Dabei wurden die Daten von 80 Patienten, welche an einem Basaliom erkrankten und zwischen April 2005 und März 2008 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie / Plastische Chirurgie des Universitätsklinikums Jena therapiert wurden, erfasst.

**Ergebnisse:** Die Analyse der patienten- und tumorbezogenen Parameter ergab ein Inzidenzmaximum der Erkrankung bei Patienten zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr. Dabei waren besonders die Lokalisationen Nase und Auge betroffen. Die durchschnittliche Anamnesedauer bei dem untersuchten Patientenkollektiv betrug bei meist fehlender präoperativer Symptomatik 11 Monate. Bei Konsultation konnte das Basaliom klinisch mit einer Sensitivität von 89,7% und einem positiven Vorhersagewert von 86,5% diagnostiziert werden. Unter den fehldiagnostizierten Hautveränderungen befanden sich meist solare Keratosen und seborrhoische Keratosen. Alle Basaliome wurden unter Anwendung der histographischen Chirurgie therapiert. In 28 von 80 Fällen waren Nachresektionen erforderlich, hierbei handelte es sich meist um Multiple Basaliome und Rezidivbasaliome. Diese Nachresektionen waren häufig an Lokalisationen wie Ohr, Nase und Auge notwendig. Als weiterer therapiebezogener Parameter konnte in 93,8% der chirurgischen Eingriffe abschließend die histologische Diagnose einer R0-Resektion gestellt und anschließend eine Defektdeckung stattfinden. Die Mehrzahl der Defekte wurde mittels regionaler Nahlappenplastiken geschlossen.

Im postoperativen Verlauf traten im Nachbeobachtungszeitraum acht Rezidive und 18 neue Befunde auf. Die Analyse der Rezidive konnte belegen, dass Rezidive statistisch signifikant häufiger auftreten, wenn der Ausgangsbefund bereits ein Multiples Basaliom oder ein Rezidivbasaliom war. Handelte es sich primär um einen Erstbefund, traten keine Rezidive auf. Bei der Unterscheidung zwischen Paraffinschnittver-

fahren und Kryostatschnittverfahren konnten Rezidivraten von jeweils 0% und 12,9% ermittelt werden.

**Schlussfolgerung:** Neben der frühzeitigen und exakten Diagnosestellung müssen die therapeutischen Ziele bei Basaliomerkranken die komplette Entfernung des Tumors, der minimale Verlust von gesundem Gewebe, der Funktionserhalt sowie eine optimale Ästhetik sein. Daher ist eine spezialisierte chirurgische Therapie erforderlich. Dabei muss die Anzahl der notwendigen Nachresektionen auf ein Minimum reduziert und das Paraffinschnittverfahren zur histologischen Aufarbeitung verwendet werden. Eine konsequente und engmaschige Nachkontrolle ist bei Basaliompatienten unerlässlich.



## 2. Einleitung

Das Basaliom ist der häufigste Tumor der Haut und stellt unter den hellhäutigen Menschen den insgesamt am häufigsten vorkommenden Tumor dar (Szeimies et al. 2005). Es ist definiert als ein lokal infiltrierend-destruierend wachsender, epidermaler Tumor, der in 0,003-0,1% der Fälle metastasiert (Kunte und Konz 2007).

Die Inzidenz in Deutschland beträgt ca. 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr und steigt ab dem 40. Lebensjahr sprunghaft an (Garbe 2007). Auf Grund der chronischen Lichtexposition, welche ätiologisch als wichtigster Manifestationsfaktor angenommen wird, befinden sich mehr als 90% der Basaliome im Kopf-Hals-Bereich (Petres und Rompel 2007).

Ausgehend von einer Epithelzelle des Stratum basale, welcher die Fähigkeit zur Keratinisierung fehlt, die Mitosefähigkeit jedoch erhalten ist, entsteht die Basaliomzelle unter Einfluss exogener oder endogener Faktoren. Neben der chronischen Lichtexposition, insbesondere der UVB-Strahlen, zählen zu den exogenen Faktoren die Röntgenstrahlung, die Arsenexposition und die medikamentöse Immunsuppression. Die Hauttypen I und II, das Gorlin-Goltz-Syndrom, das Bazex-Syndrom, die Xeroderma pigmentosum und der Albinismus zählen zu den endogenen Prädispositionsfaktoren (Bornebusch 2005).

Die initiale Basaliomperle lässt sich als relativ unscheinbare Veränderung nur durch derbe Palpation und durch das Auftreten von kleinen, randständigen Teleangiektasien von der gesunden Haut unterscheiden (Moll 2005) und kann über Monate bis Jahre hinweg unverändert persistieren. Mit Größenzunahme bildet sich dann eine zentrale Einebnung unter Bildung des typisch papelnartigen, perlmuttglänzenden Randwalls umgeben von Teleangiektasien (Petres und Rompel 2007).

Hinsichtlich ihres klinischen Wachstums lassen sich Basaliome wie folgt unterscheiden.

Form	Klinisches Wachstum
<b>Noduläres Basaliom</b>	Es imponiert ein zentral eingesunkener Knoten mit höckrigem, glänzendem Randwall begleitet von Teleangiektasien (Smolle und Mader 2005). Diese häufigste Form des Basalioms muss differentialdiagnostisch von Compound-Naevi und senilen Talgdrüsenhyperplasien unterschieden werden (Petres und Rompel 2007).
<b>Pigmentiertes Basaliom</b>	Die starke melanozytäre Pigmentierung lässt das Basaliom braun bis schwarz erscheinen und muss differentialdiagnostisch an das maligne Melanom denken lassen (Petres und Rompel 2007).
<b>Sklerodermiformes Basaliom</b>	Diese Basaliomform erscheint als flache, nichtulzerierte, in die Haut eingelassene Plaque mit unauffälliger Oberfläche und ist zu ihrer lateralen Ausdehnung hin schwer abzugrenzen, über welche hinaus die histologischen Tumorausläufer nachzuweisen sind. Die basaliomverdächtigen Kriterien wie Teleangiektasien und perlschnurartiger Randsaum fehlen, weshalb es oft fehldiagnostiziert wird (Petres und Rompel 2007).
<b>Superfizielles Basaliom</b>	Diese Variante zeigt einen flachen, erythematösquamösen Fleck mit diskretem Randsaum und tritt meist multipel in der Rumpfregion auf (Smolle und Mader 2005). Als Solitärläsion ähnelt es dem Morbus Bowen, einer Psoriasisplaque sowie einem nummulären Ekzem (Petres und Rompel 2007).
<b>Ulzeriertes Basaliom</b>	Das klinische Bild zeigt ein großflächiges Ulkus mit knötchenförmigem Randsaum. Dieser zeichnet sich beim Ulcus rodens (Basalioma exulcerans) durch eine horizontale Ausbreitung aus, während beim Ulcus terebrans eine Usurierung der darunter liegenden Knochen stattfindet (Petres und Rompel 2007).

Tab. 1: Formen des klinischen Wachstums von Basaliomen.

Im Verlauf des langsamen Wachstums kann es in Abhängigkeit der Lokalisation zur Infiltration von Knochen, Knorpel und Weichteilgewebe kommen, was zu Verstümmelungen im Gesicht, insbesondere in der H-Zone, führen kann. Als Sonderform des Basalioms fungiert das metatypische Basaliom. Bei dieser Variante kommt es neben raschem und aggressivem Wachstum gehäuft zur Metastasierung (Petres und Rompel 2007).

Das histologische Bild des Basalioms zeigt große, basalzellschichtähnliche Tumorzellen mit einer Verschiebung der Kern-Plasma-Relation in Richtung der Kerne. Der Zellkern erscheint groß, oval und basophil. Die palisadenförmige äußere Zellschicht begrenzt nach innen hin die in das bindegewebige Stroma hineinragenden Zapfen

und Stränge. Nach der aktuellen histologischen Klassifizierung der WHO werden folgende histologische Subtypen unterschieden (Garbe 2007):

Histologischer Subtyp
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Multifokales superfizielles Basaliom (Rumpfhauttyp)</li> <li>– Noduläres Basaliom (solide, adenoid, zystisch)</li> <li>– Infiltratives Basaliom (nicht sklerosierend, sklerosierend, desmoplastisch, morpheaartig)</li> <li>– Fibroepitheliales Basaliom</li> <li>– Basaliom mit adnexoider Differenzierung (follikulär, ekkrin)</li> <li>– Basosquamöses Karzinom</li> <li>– Keratotisches Basaliom</li> <li>– Pigmentiertes Basaliom</li> <li>– Basaliom beim Basalzellnävussyndrom</li> <li>– Mikronoduläres Basaliom</li> </ul>

Tab. 2: Histologische Subtypen von Basaliomen nach der aktuellen WHO-Klassifizierung.

Für die Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens sollten die tumorabhängigen Parameter wie Wachstumsdauer, klinische Tumorgröße, Invasionstiefe, Lokalisation unter Berücksichtigung anatomischer Strukturen, klinisches und histologisches Wachstum, Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie die Art und Anzahl der Vorbehandlungen berücksichtigt werden. Um ungünstige Verläufe zu verhindern, sollte nach frühzeitiger und exakter Diagnose eine adäquate Ersttherapie mit kurativem Ziel erfolgen (Kunte und Konz 2007).

Zusammenfassend sollten folgende Therapieziele angestrebt werden:

- totale Entfernung des Basalioms,
- minimaler Verlust von gesundem Gewebe,
- Funktionserhalt und
- optimale Ästhetik (Eichentopf 2007).

Die Therapie der Wahl bei der Behandlung von Basaliomen ist die chirurgische Entfernung mit anschließender histologischer Absicherung (Bath-Hextall et al. 2004).

Bei inkompletter Resektion ist eine Nachresektion obligat, soweit es der Zustand des Patienten und die Tumorausdehnung zulassen. Dies gilt insbesondere für Basaliome mit aggressivem histologischem Wachstumsmuster und Lokalisationen in der H-Zone des Gesichtes, da es in diesen Fällen durch infiltrierendes Tiefenwachstum schnell zum Einbruch in anatomische und funktionelle Leitschienen kommen kann (Richmond und Davie 1987, Breuninger und Dietz 1991, De Silva und Dellon 1985).

Die einzelnen Therapieverfahren unterscheiden sich zum einen nach der Art des operativen Vorgehens und zum anderen nach der Art der histologischen Aufarbeitung:

Operation mit tumoradaptiertem Sicherheitsabstand und stichprobenartiger histologischer Untersuchung der Randschnitte: Die Exzision der Basaliome erfolgt mit einem vorgegebenen Sicherheitsabstand in Abhängigkeit der Tumorgöße und des histologischen Subtyps. Diese Sicherheitsabstände müssen zu Lasten des Patienten groß gewählt werden. Auf Grund der nur stichprobenartigen histologischen Kontrolle werden dennoch zwischen 5% und 15% der zurückgebliebenen Tumorreste nicht erkannt (Wolf und Zitelli 1987, Breuninger und Dietz 1991).

Horizontalexzision mit konventioneller Histologie: Bei dieser Methode werden sehr kleine, vor allem multiple superfizielle Basaliome über das Hautniveau angehoben und mittels Skalpell tangential vollständig abgetragen (Garbe 2007).

Als Methode der Wahl gilt heute das Verfahren der histographischen Chirurgie – Operation mit intraoperativer Randschnittkontrolle. Diese definiert sich über eine sparsame chirurgische Exzision, die topographische Markierung und die anschließende topographisch orientierte, lückenlose Aufarbeitung der gesamten Exzidataußenfläche und der Basis (Holzschuh und Breuninger 1996, Drepper 1963, Bieß und Drepper 1982, Breuninger und Schaumburg-Lever 1988). Die Sicherheitsabstände können hier je nach Randbegrenzung und Tumortyp geringer gewählt werden. Im Falle eines Nachweises von Tumorresten im Randschnitt wird entsprechend nachresiziert (Peters und Rompel 2007).

Die verschiedenen Modifikationen der histographischen Chirurgie beinhalten als grundlegendes Prinzip die lückenlose Aufarbeitung der markierten Schnittränder und gehen auf die von Frederic Mohs entwickelte Technik von 1941 zurück (Mohs 1941).

Nach einer senkrechten Exzision zur Hautoberfläche wird das Präparat nach topographischen Gesichtspunkten mit einer Fadenmarkierung versehen. Auf Grund der makroskopisch nicht eindeutig zu definierenden Grenze des Basalioms werden ergänzend fraktionierte, eindeutig zuordenbare Grenzschnitte vom kompletten Defektrand im vermutlich gesunden Gewebe entnommen. Diese Randschnitte müssen nachfolgend als tumor-positiv oder tumor-negativ gewertet werden. Anschließend kann eine Untersuchung mittels Kryostatschnittverfahren oder eine Formalinfixierung für das Paraffinschnittverfahren vorgenommen werden. Werden Tumorausläufer in den topographisch zugeordneten Randschnitten nachgewiesen, erlaubt dies eine exakte Nachresektion. Die Anzahl der Nachresektionen sollte allerdings auf ein Minimum reduziert und das Ziel einer genauen klinischen Bestimmung des Tumorrandes bei Erstexzision verfolgt werden (Petres und Rompel 2007). Lokalisationen mit dem höchsten Nachresektionsbedarf stellen Auge, Ohr und Nase mit jeweils 20%, 15% und 9% dar (Griffiths et al. 2007). Neben Lokalisation und histologischem Subtyp des Basalioms hat auch die operative Erfahrung des behandelnden Arztes Einfluss auf die R1-Resektionsrate. Demnach rezidieren Generalisten in 16% der Fälle nicht tumorfrei, Spezialisten dagegen nur in 8% der Fälle (Talbot und Hitchcock 2004).

Eine Defektdeckung noch während der Erst-Operation ist nur bei 100%-iger Sicherheit der vollständigen Basaliomentfernung indiziert, vor allem bei Lokalisationen wie Lidkante, Nasenflügel, Lippenrotweißgrenze und Infiltration in Knochen, Knorpel und Muskulatur (Garbe 2007), denn 9,7% der Fälle, in welchen klinisch die Tumorfreiheit festgestellt wurde, enthielten nach histologischer Aufarbeitung noch Reststrukturen eines Basalioms (Conway et al. 2004). Bis zum Vorliegen des histologischen Endergebnisses wird der Hautdefekt ansonsten temporär mit Hautersatzmaterialien gedeckt und kann später mittels regionaler und lokaler Lappenplastiken sowie freier Hauttransplantate gedeckt werden.

Neben der Art des operativen Verfahrens wird als zweites Kriterium in der Art der histologischen Aufarbeitung unterschieden. Für die Aufarbeitung der Präparate stehen grundsätzlich zwei Methoden zur Verfügung. Eine intraoperative histologische Untersuchung des entnommenen Präparates wird als Schnellschnittdiagnostik bezeichnet. Zu den Nachteilen dieses Verfahrens gehören neben der mangelnden Qualität der Kryostatschnitte die umständliche und personalintensive Aufarbeitung und

Färbung der Schnitte sowie die schwierige Zerlegung des frischen Gewebes (Breuninger 1984). Zur 100%-igen Absicherung der vollständigen Tumorentfernung eignet sich diese Methode nur bedingt.

Im Paraffinschnittverfahren wird das entnommene Präparat nach Formalinfixierung in Paraffin gebettet. Nach Mikrotom-gestütztem Schneiden werden die entstandenen Schnitte dann auf einem Objektträger HE-gefärbt und vom Histologen durchgesehen. Im Gegensatz zum Gefrierschnitt lässt sich das Präparat hier sehr scharf und mit gut abgrenzbaren Strukturen betrachten und führt somit seltener zu Fehldiagnosen. Beim Nachweis von randbildenden Tumorresten wird über eine entsprechende Skizze die Nachresektion empfohlen und kann somit nach 24-48 Stunden erfolgen (Breuninger et al. 1989b, Breuninger 1994, Rowe et al. 1989).

Wird an gut zugänglichen Regionen in Lokalanästhesie operiert, sollten die Vorteile der Formalinfixierung genutzt und nach Möglichkeit auf den Gefrierschnitt verzichtet werden (Weyers 2007).

Nach kompletter Resektion stehen alle Methoden der plastischen Deckung zur Verfügung (Schubert 2000). Eine Ausnahme stellen aggressiv wachsende Basaliome mit hohem Rezidivrisiko dar. In diesen Fällen kann aus Gründen der besseren Tumorkontrolle ein freies Hauttransplantat oder die mikrochirurgische Transplantation von Gewebe indiziert sein.

Trotz einer sparsamen Exzision kann bei Anwendung dieser Methode insbesondere über die Erfassung der subklinischen Ausläufer eine dauerhafte Heilungsrate von 98% für Primärbasaliome sowie 96% für Rezidivbasaliome erzielt werden (Burg et al. 1975, Hruza 1994, Breuninger 1984, Rowe et al. 1989, Riefkohl et al. 1985).

Alternative Verfahren haben in der klinischen Praxis nur in Ausnahmesituationen Relevanz. Zu den nicht-chirurgische Therapieformen des Basalioms zählen die Strahlentherapie, lokal destruierende Verfahren wie die Kürettage, die Kryotherapie, die Lasertherapie und die photodynamische Therapie sowie die lokale Behandlung mit Imiquimod und 5-Fluorouracil (Eichentopf 2007).

Der Nachteil dieser sog. „Blinden Verfahren“, welche auf die histologische Aufarbeitung und Untersuchung verzichten, ist eine deutlich höhere Rezidivrate im Vergleich zur Chirurgie (Peters und Rompel 2007).

### **3. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Auf Grund der weltweit steigenden Inzidenzraten erhält die Behandlung des Basalioms zunehmend medizinische und sozioökonomische Bedeutung. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Einfluss von Diagnose und Therapie auf den Verlauf von Basaliomerkrankungen zu untersuchen. Hierfür wurden bei 80 an Basaliomen erkrankten Patienten im Zeitraum vom 1. April 2005 bis 31. März 2008 in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie / Plastische Chirurgie des Universitätsklinikums Jena Daten erhoben, analysiert und anschließend mit den Ergebnissen der aktuellen Studienlandschaft verglichen und diskutiert. Im Einzelnen sollten anhand dieser 80 Patienten folgende Fragen detailliert untersucht werden:

1. Konnten spezifische Erkrankungshäufungen bezüglich Alter und Lokalisation erhoben werden?
2. Mit welcher Sensitivität und welchem positiven Vorhersagewert konnte das Basaliom klinisch diagnostiziert werden und welche suspekten Hautveränderungen führten am häufigsten zu Fehldiagnosen?
3. Wie oft wurden Nachresektionen durchgeführt und wie verhielt sich deren Anzahl in Abhängigkeit von Tumorklasse und Lokalisation des Basalioms?
4. Wie oft konnte das Basaliom histologisch komplett im Gesunden entfernt werden und wie oft kam es im postoperativen Verlauf zum Auftreten eines Rezidives oder eines neuen Basalioms?
5. Wie hoch lagen die Rezidivraten nach Kryostatschnittverfahren und Paraffinschnittverfahren?
6. Wie hoch lagen die Rezidivraten bei Primärbasaliomen, Multiplen Basaliomen und Rezidivbasaliomen?

## 4. Material und Methoden

### 4.1. Studiendesign und Datenerhebung

In der vorliegenden Arbeit erfolgte eine kombiniert retrospektive und prospektive Betrachtung in der Zeit von April 2007 bis März 2008. Über systematische Akteneinsicht wurden alle Patienten ermittelt, die im Zeitraum von April 2005 bis März 2008 auf Grund der klinischen Verdachtsdiagnose „klinisch Basaliom“ oder „klinisch suspekter Hautveränderung“ in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie / Plastische Chirurgie des Universitätsklinikums Jena behandelt wurden. Insgesamt wurden somit 96 Patienten ermittelt. Diese wurden nur für das Kapitel der diagnosebezogenen Parameter berücksichtigt. In die weitere Untersuchung eingeschlossen wurden diejenigen Patienten, deren Hauptdiagnose als Basaliom ICD-10: C44 klassifiziert wurde. Auf diese Weise wurden 80 Patienten identifiziert, darunter 53,8% Frauen und 46,2% Männer. Für das Alter der Patienten konnte ein Mittelwert von 67,1 Jahren sowie ein Median von 68,5 Jahren ermittelt werden.

Anhand der Patientenakten, Arztbriefe, OP-Berichte und Pathologiebefunde wurden alle potentiell relevanten Daten erfasst. Die Dokumentation wurde am 31. März 2008 abgeschlossen.

#### 4.1.1. Patientenbezogene Parameter

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden aus den Patientenakten das Geschlecht und das Lebensalter der Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt der Operation als patientenbezogene Parameter entnommen.

#### 4.1.2. Tumorbezogene Parameter

Als tumorbezogene Parameter wurden anhand von Arztbriefen, Pathologiebefunden, OP-Berichten und Patientenakten die Anamnesedauer, die Lokalisation des Basalioms, die Größenausdehnung, die präoperative Symptomatik, der histologische Subtyp und die Tumorklasse erhoben.

Die **Anamnesedauer** wurde als Zeitraum zwischen dem erstmaligen Auftreten von Beschwerden laut Patientenangabe bis zur operativen Versorgung definiert.



Hinsichtlich der **Lokalisation** erfolgte eine Einteilung in Regio orbitalis, Regio nasalis, Regio zygomatico-buccalis, Regio auricularis, Regio frontalis, Regio temporalis und sonstiges.

Für die **Größenausdehnung** des Basalioms wurde jeweils die größtmögliche Durchmesserangabe in Millimetern zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose, welche im Rahmen der Tumorsprechstunde erhoben wurde, gewählt.

Die **präoperativen Symptomatik** wurde in die im Ergebnisteil angewandte Einteilung klassifiziert.

Die Einordnung des **histologischen Subtyps** entsprechend der WHO-Klassifikation erfolgte nach Diagnosestellung der histologischen Befunde in die bereits im Einleitungskapitel genannten Untergruppen.

Hinsichtlich des Begriffs der **Tumorklasse** wurde unterschieden zwischen Primärbasaliomen, Multiplen Basaliomen sowie Rezidivbasaliomen.

#### 4.1.3. Diagnosebezogene Parameter

Als diagnosebezogene Parameter wurden die klinischen Verdachtsdiagnosen als Indikation für eine chirurgische Therapie (klinisch Basaliom, klinisch unsicheres Basaliom / suspekta Hautveränderung) erfasst. Wurde im Beobachtungszeitraum mehrfach die Indikation zur chirurgischen Therapie aus den oben genannten klinischen Verdachtsdiagnosen bei einem Patienten gestellt, wurden diese Eingriffe ebenfalls bei dieser Berechnung berücksichtigt. Insgesamt wurden 139 Exzisionen an 96 Patienten auf Grund der klinischen Verdachtsdiagnose durchgeführt.

#### 4.1.4. Therapiebezogene Parameter

Anhand der Arztbriefe, Pathologiebefunde, OP-Berichte und Patientenakten wurden Operationsform, Anästhesieform, Anzahl und Art der Nachresektionen, histologisches Endergebnis und Art der Defektdeckung erfasst.

Hinsichtlich der **Operationsform** wurde in der vorliegenden Untersuchung zwischen dem einzeitigen Operationsverfahren, bei welchem die Diagnosesicherung mittels intraoperativem Gefrierschnittverfahren und sofortige Defektdeckung erfolgt sowie dem zweizeitigen Operationsverfahren, bei welchem die Diagnosesicherung mittels

Paraffinschnittverfahren und die sekundäre Defektdeckung im Rahmen einer zweiten OP erfolgt, unterschieden.

Die **Anästhesieform** wurde unterschieden zwischen Intubationsnarkose und Lokal-anästhesie.

Bei der Betrachtung des **klinischen Aufenthalts** erfolgt eine Differenzierung zwischen stationärem und ambulantem Aufenthalt. Die Dauer des stationären Aufenthalts wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht erhoben.

Die **Anzahl der Nachresektionen** konnte anhand der OP-Berichte erfasst werden. Unterschieden wurde zwischen primärer R0-Resektion und einfacher, zweifacher und dreifacher Nachresektion.

Hinsichtlich der **Art der Nachresektionen** erfolgte eine Einteilung gemäß der Tumorstlokalisation in lateral, tief sowie lateral und tief.

Bei der **histologischen Diagnosesicherung** wurde zwischen R0 und R1 differenziert. R0 entspricht hierbei der kompletten Entfernung des Basalioms aus mikroskopischer und makroskopischer Sicht. Eine R1-Resektion liegt bei einem nur mikroskopischen Nachweis von Tumorausläufern im Randschnitt vor.

Bei der **Art der Defektdeckung** wurde unterschieden zwischen Wundrandmobilisation, Nahlappenplastik und Fernlappenplastik. Fernlappenplastiken wurden weiter differenziert in gestielte Fernlappen, mikrovaskulär reanastomosierte Lappen und freie Hauttransplantate wie Vollhaut-Transplantat, Spalthaut-Transplantat und Composite-Graft.

#### 4.1.5. Verlaufsbezogene Parameter

Anhand der Nachbeobachtungsdokumentation aus der ambulanten Tumornachsorge wurden erfasst:

- Korrekturoperationen (Narbenkorrektur, Lappenausdünnung, sonstiges),
- Auftreten von Rezidiven (Intervall) und
- Auftreten neuer Basaliome.

## 4.2. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm SPSS-Software Paket (SPSS for windows version 14,0 und 15,0). Neben der Auswertung von Häufigkeiten wurden parameterspezifische Rezidivraten und rezidivfreie Zeiten ausgewertet, auf Signifikanz geprüft sowie die Sensitivität und der positive Vorhersagewert von klinischer und histologischer Diagnosestellung bestimmt. Die Bestimmung der rezidivfreien Zeit wurde nach der Kaplan-Meier-Methode vorgenommen. Dabei wurden alle Fälle zensiert, bei denen innerhalb des Beobachtungszeitraums kein Rezidiv auftrat. Zum Vergleich der rezidivfreien Zeiten wurde der Log-Rank-Test durchgeführt. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $< 0,05$  wurde als signifikant gewertet. Die Darstellung und Berechnung der Sensitivität und des positiven Vorhersagewertes erfolgte über die Vierfeldertafel (Tab. 3).

	Histopathologisch: Basaliom	Histopathologisch: kein Basaliom	insgesamt
Klinisch: Basaliom-sicher	96 (=A)	15 (=B)	111
Klinisch: Basaliom-unsicher	11 (=C)	17 (=D)	38
<b>Sensitivität (%):</b> A / (A+C)	= 96 / (96+11) = 89,7%		
<b>PVW (%):</b> A / (A+B)	= 96 / (96+15) = 86,5%		

Tab. 3: Berechnung der Sensitivität und des positiven Vorhersagewertes am Beispiel der Vierfeldertafel.

Dabei ist definiert:

A: klinisch sicheres Basaliom und histologisch gesichert: Basaliom = richtig positiv

B: klinisch sicheres Basaliom und histologisch gesichert: keine Basaliom = falsch positiv

C: klinisch unsicheres Basaliom und histologisch gesichert: Basaliom = falsch negativ

D: klinisch unsicheres Basaliom und histologisch gesichert: kein Basaliom = richtig negativ

Die Sensitivität der klinischen Diagnose eines Basalioms ist definiert als Wahrscheinlichkeit, dass ein histologisch gesichertes Basaliom als klinisch sicheres Basaliom erkannt wird. Die Berechnung entsprechend der Bezeichnungen in Tab. 3 lautet:

$$\text{Sensitivität} = A / (A + C)$$

Der positive Vorhersagewert ist definiert als Wahrscheinlichkeit, dass ein klinisch sicheres Basaliom tatsächlich ein histologisch gesichertes Basaliom ist. Die Berechnung entsprechend der Bezeichnungen in Tab. 3 lautet:

$$\text{PVW} = A / (A + B)$$

## 5. Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung

### 5.1. Patientenbezogene Ergebnisse

#### 5.1.1. Geschlechtsverteilung

Im untersuchten Patientenkollektiv waren Frauen mit 53,8% (n=43) häufiger an Basaliomen erkrankt als Männer mit 46,2% (n=37).

#### 5.1.2. Altersverteilung

Im Gegensatz zu den Männern, deren Altersverteilung eine Bandbreite von 30 bis 80 Jahre und ein Durchschnittsalter von 66,5 Jahren aufwies, waren die Frauen mit einer Bandbreite von 42 bis 85 Jahre und einem Durchschnittsalter von 67,6 Jahren durchschnittlich 1,1 Jahre älter.

Hinsichtlich der Altersverteilung ließ sich im Gesamtkollektiv ein stetiger Anstieg an Basaliomen bis zum 79. Lebensjahr beobachten. Während in der Gruppe der Patienten mit einem Alter von unter 40 Jahren lediglich zwei Basaliome auftraten, wurden in der Gruppe der 50- bis 59-jährigen sowie der 60- bis 69-jährigen 12 bzw. 20 Basaliomerkrankungen festgestellt.

Ein deutlicher Anstieg der Prävalenz war ab dem 60. Lebensjahr zu verzeichnen. Die nachfolgende Abbildung (Abb. 1) zeigt, dass das Maximum mit insgesamt 24 Patienten in der Gruppe der 70- bis 79-jährigen zu verzeichnen war.

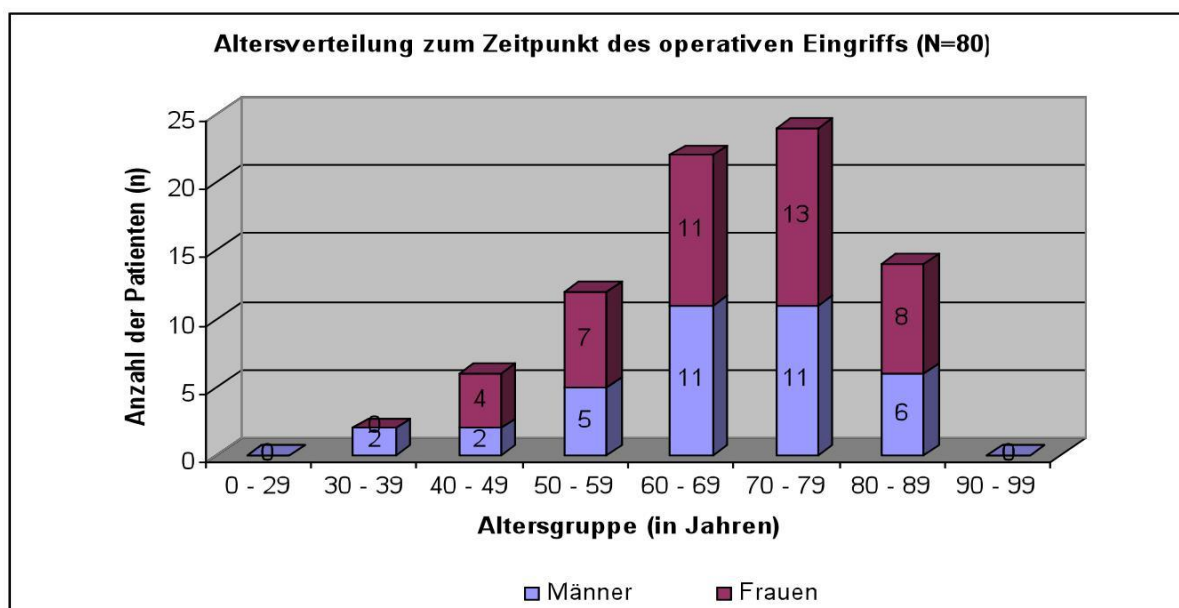


Abb. 1: Altersverteilung im Patientenkollektiv (N=80) zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs.

## 5.2. Tumorbezogene Ergebnisse

### 5.2.1. Anamnesedauer

Bei der Mehrzahl der Patienten im vorliegenden Untersuchungskollektiv lag zwischen dem ersten Auftreten von Beschwerden und der operativen Versorgung des Basalioms ein Zeitraum von vier Wochen bis sechs Monaten. Bei elf Patienten wurde eine Anamnesedauer von über einem Jahr erhoben. Somit fanden 68,1% der Diagnosenstellungen in einem Zeitraum von unter einem Jahr statt. Der Median der Anamnesedauer betrug sechs Monate; die durchschnittliche Dauer elf Monate.

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 2) fasst die Anamnesedauer im vorliegenden Patientenkollektiv zusammen. Dabei wurden nur die Patienten berücksichtigt, bei denen entsprechenden Angaben erhoben werden konnten.

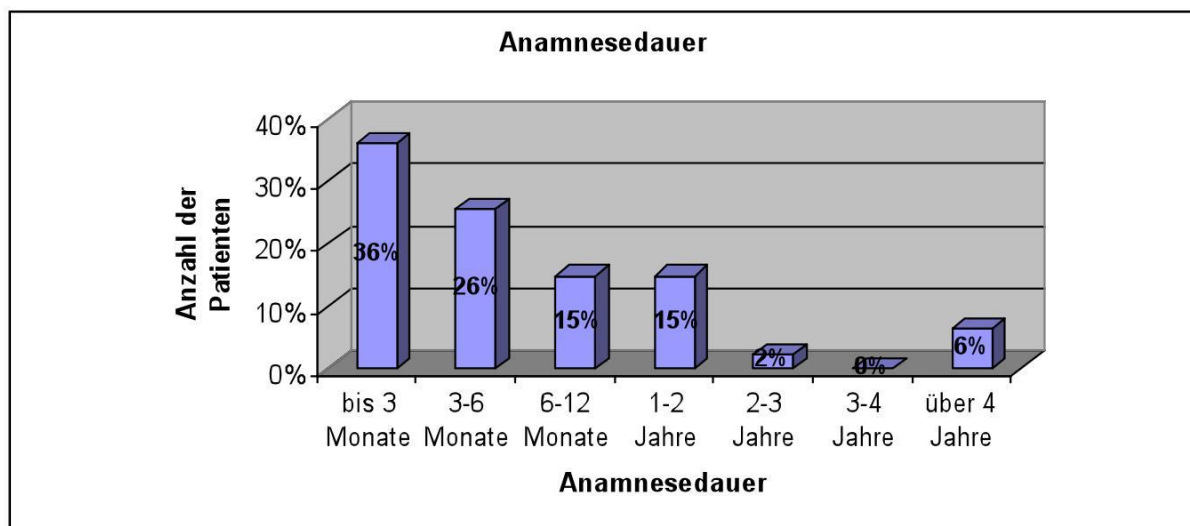


Abb. 2: Relative Häufigkeitsverteilung im vorliegenden Patientenkollektiv (N=80) hinsichtlich des Zeitraums zwischen erstmaligem Auftreten von Beschwerden bis zur operativen Versorgung.

### 5.2.2. Lokalisation

Im vorliegenden Patientenkollektiv entfielen 92,5% (n=74) der Basaliome auf das Gesicht. Dieser Befund wurde weiter differenziert und in der nachfolgenden Abbildung (Abb. 3) dargestellt. Mit 35% (n=25) aller Basaliome im Gesichtsbereich stellt die Regio nasalis die Hauptlokalisation dar. Die zweithäufigste Lokalisation stellt die Regio orbitalis mit 20% (n=15). Demgegenüber zeigten sich keine Basaliome im Bereich der Ober- und Unterlippe.

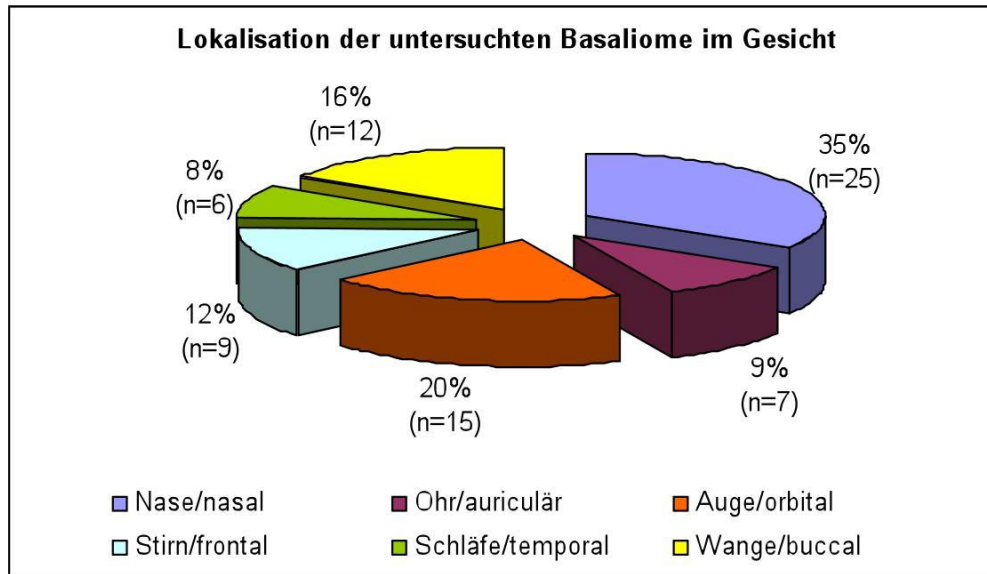


Abb. 3: Lokalisationsverteilung der untersuchten Basaliome im Gesicht (N=74).

Auf Grund der Lokalisationsverteilung der Basaliome im Gesichtsbereich sowie der Implikation für die chirurgische Versorgung im Bereich der Augen und Nase wurden diese Bereiche im Rahmen der vorliegenden Untersuchung weiter differenziert.

In der Regio nasalis entfiel die Mehrheit der Basaliome auf Nasenspitze und Nasenflügel mit jeweils 36% und 32%. In der Regio orbitalis befanden sich die meisten der untersuchten Basaliome mit 53% im Bereich des Unterlides. Die nachfolgenden Abbildungen (Abb. 4 und 5) fassen die Lokalisationsverteilungen der untersuchten Basaliome im Nasen- bzw. Augenbereich zusammen.

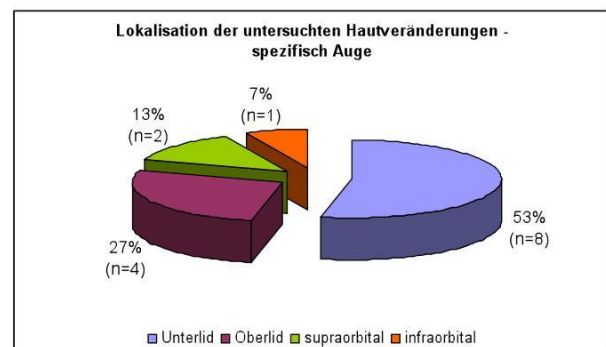
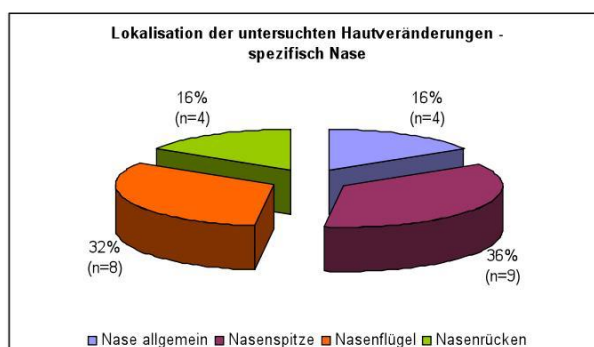


Abb. 4 und 5: Lokalisationsverteilungen der untersuchten Basaliome im Nasen- (N=25) bzw. Augenbereich (N=15).



### 5.2.3. Größenausdehnung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde die Ausdehnung der Basaliome in Millimetern gemessen und in ihrer Breite und Länge festgehalten. Eine Durchmessererhebung war bei 35 Patienten möglich. Die verwendeten Werte wurden dabei aus den Aufzeichnungen der klinischen Untersuchung entnommen.

Die durchschnittliche Größenausdehnung lag bei einem Durchmesser von 10,2 mm (3 mm bis 29 mm). Bei 22,9% lag die Tumorgroße bei einem Durchmesser von 15 mm. Aussagen zur Tiefe der untersuchten Basaliome konnten aus den vorliegenden Patientenakten nicht entnommen werden.

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 6) fasst die Größenausdehnung der untersuchten Basaliome zusammen.

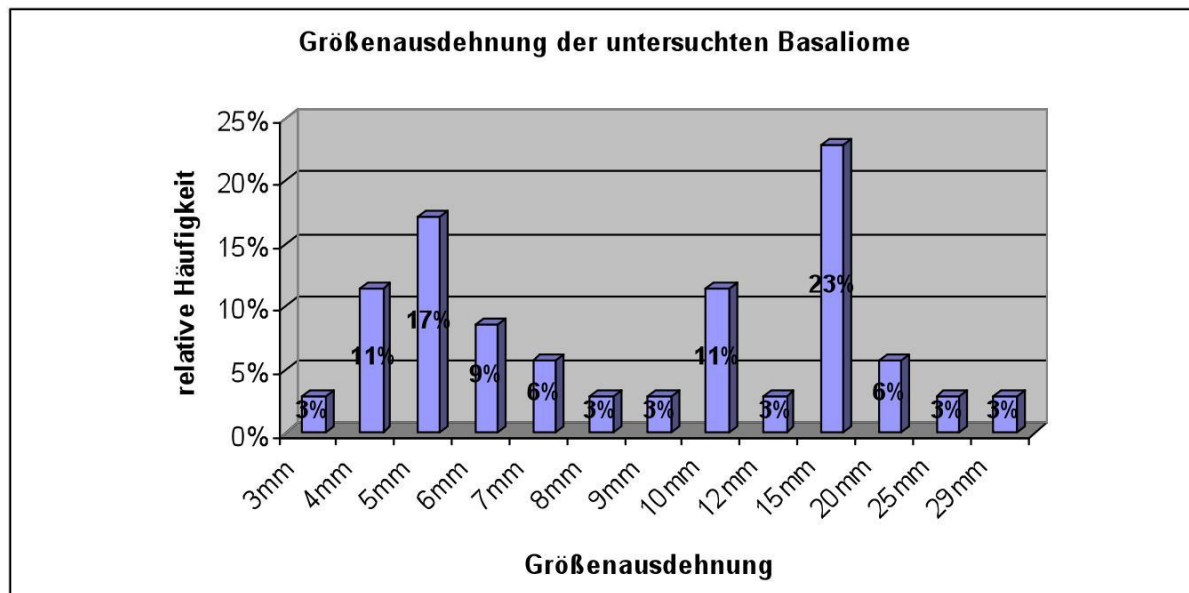


Abb. 6: Relative Häufigkeitsverteilung im vorliegenden Patientenkollektiv (N=35) hinsichtlich der Größenausdehnung der Basaliome.

### 5.2.4. Präoperative Symptomatik

Die Angaben zum klinischen Erscheinungsbild der untersuchten Basaliome wurden durch einen Arzt innerhalb der Anamnese und der klinischen Untersuchungen des Hautbefundes erfasst und in einem Untersuchungsbogen festgehalten. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte eine systematische Erfassung der präoperativen Symptomatik. Das klinische Erscheinungsbild wurde unterteilt in (i) schuppige, knötige Oberfläche, (ii) Ulkus, (iii) Jucken und Brennen, (iv) Exsudation und (v) keine



Beschwerden. Mit 47% (n=38) gab die Mehrheit der Patienten keine Beschwerden an.

Die nachfolgende Abbildung (Abb. 7) fasst die für das vorliegende Patientenkollektiv erhobene präoperative Symptomatik zusammen.

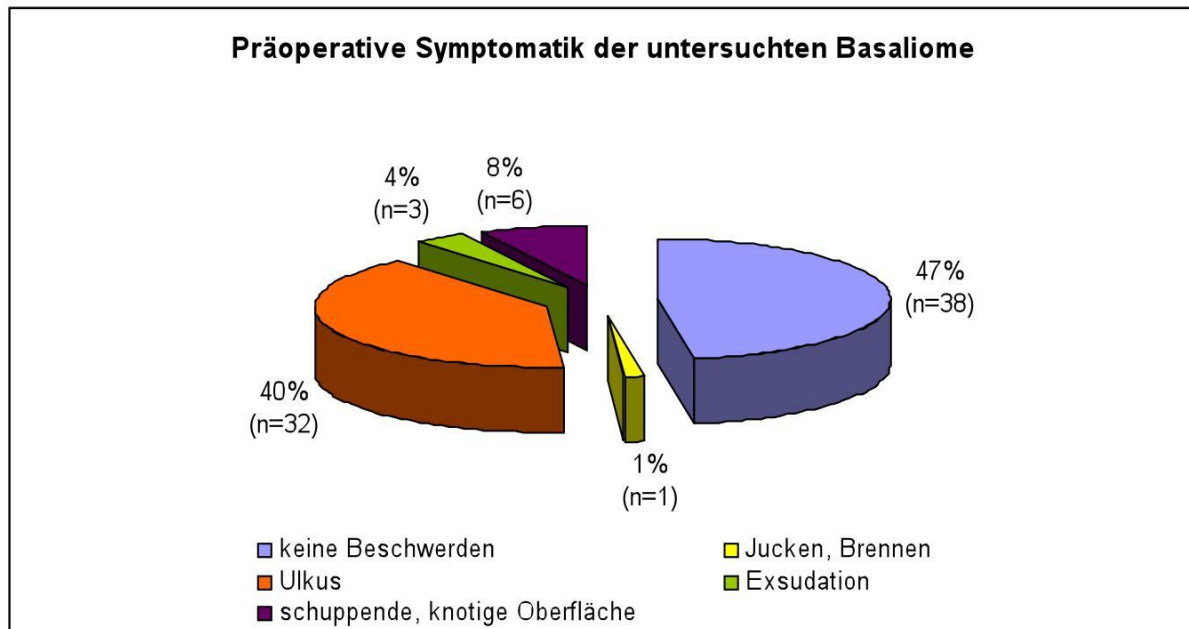


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung im vorliegenden Patientenkollektiv (N=80) hinsichtlich der präoperativen Symptomatik der untersuchten Basaliome.

### 5.2.5. Histologische Subtypen

Die Angaben über die histopathologischen Arten der Basaliome wurden aus den jeweiligen Pathologie-Befunden entnommen. Anschließend erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine Einordnung entsprechend der WHO-Klassifizierung, welche in der nachfolgenden Abbildung (Abb. 8) zusammengefasst wurde.

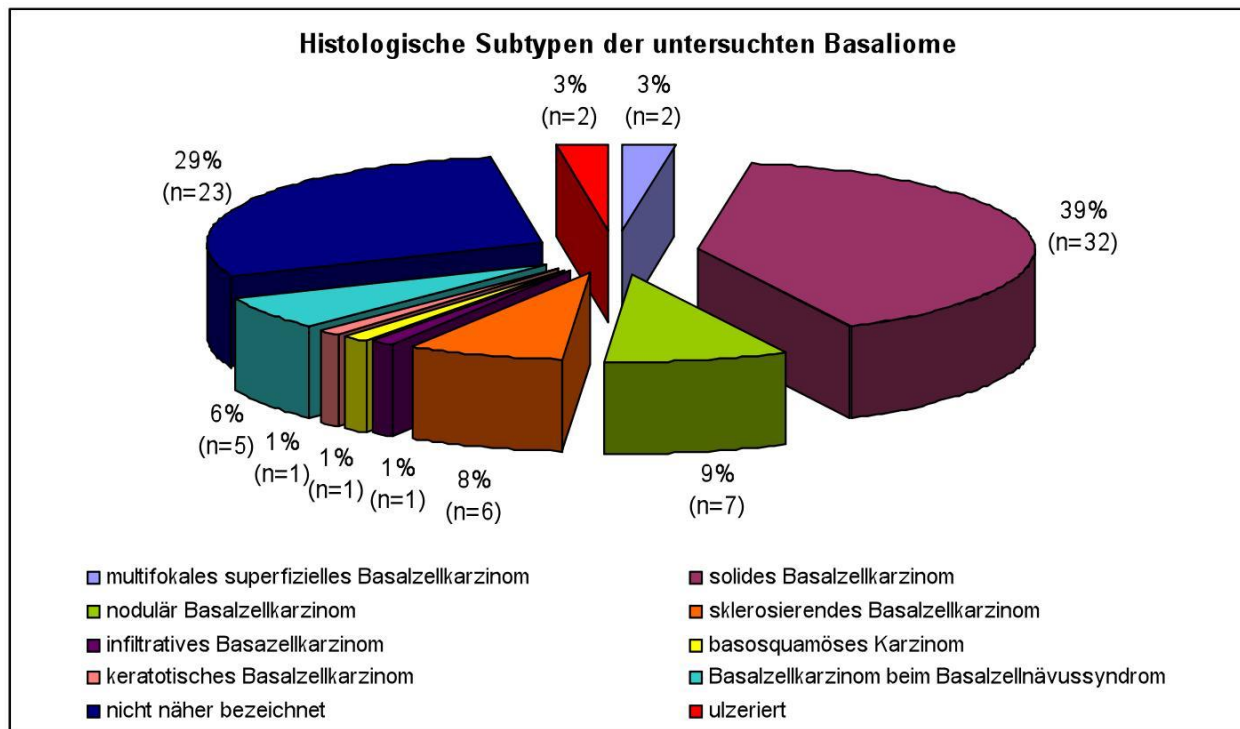


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung im vorliegenden Patientenkollektiv hinsichtlich der histologischen Subtypen der untersuchten Basaliome entsprechend einer Einteilung nach der WHO-Klassifizierung.

### 5.2.6. Tumorklasse

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erfolgte zudem eine Einteilung in drei verschiedene Tumorklassen. Dabei war jeweils das Basaliom maßgebend, mit welchem sich die Patienten im definierten Zeitraum primär vorstellten. Sofern das Basaliom bei einem Patienten erstmalig auftrat, erfolgte eine Zuordnung des Basalioms in die Gruppe der Primärbasaliome. Dieser Tumorklasse wurden 42% aller Basaliome zugeteilt. Wurde dagegen bei einem Patienten ein Basaliom neuer Lokalisation im Vergleich zu einem früher aufgetretenen Basaliom diagnostiziert, wurden diese Basaliome zur Gruppe der Multiplen Basaliome zugerechnet, welche 34% beinhaltete. Im Falle des Auftretens eines Basalioms an gleicher, früher schon einmal behandelter Lokalisation, erfolgte eine Zuordnung des Basalioms in die Gruppe der Rezidivbasaliome. Dieser Tumorklasse wurden 24% der untersuchten Basaliome zugeordnet. Zusammenfassend lässt sich die Verteilung in der nachfolgenden Abbildung (Abb. 9) darstellen.

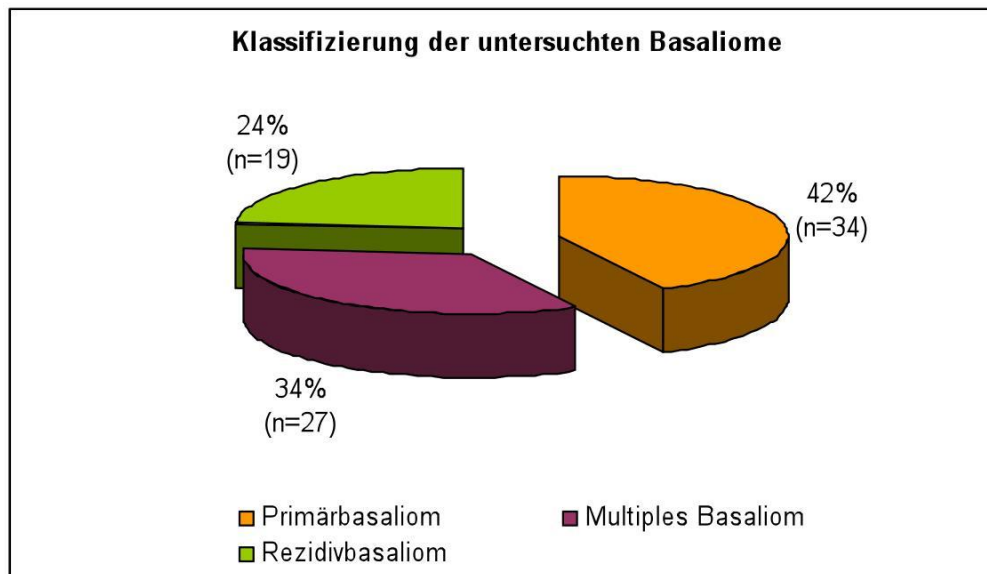


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung im vorliegenden Patientenkollektiv (N=80) hinsichtlich der Einteilung der untersuchten Basaliome in die Tumorklassen Primärbasaliom, Multiples Basaliom und Rezidivbasaliom.

### 5.3. Diagnosebezogene Ergebnisse

Die Indikation zur chirurgischen Therapie ergab sich zum einen aus der klinischen Verdachtsdiagnose „sicheres Basaliom“ und zum zweiten aus „unsicheres Basaliom/suspekte Hautveränderung“. Im Anschluss an die Exzision wurde durch eine histologische Aufarbeitung die endgültige Diagnose „Basaliom“ oder „kein Basaliom“ gesichert.

Im Zeitraum zwischen 1. April 2005 und 31. März 2008 erfolgten in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena insgesamt 139 Exzisionen unter den zwei oben genannten Verdachtsdiagnosen an 96 Patienten. In 107 Fällen an 80 Patienten wurde ein Basaliom histologisch nach ICD-10: C44 gesichert. Bei diesen 107 Exzidaten handelt es sich bei 80 Resektaten um primäre Exzidate, welche zum Zeitpunkt der Erstkonsultation entnommen wurden. Zusätzlich traten bei diesen 80 Patienten im Nachbeobachtungszeitraum 27 weitere Basaliome auf, welche ebenfalls exzidiert wurden. In den 32 verbleibenden Fällen ergab die histologische Aufarbeitung keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen eines Basalioms.

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 4) fasst die Ergebnisse der klinischen Verdachtsdiagnosen und der histologischen Diagnosen der vorliegenden Untersuchung zusammen:

<b>Histopathologische Diagnose</b> <b>Klinische Diagnose</b>	<b>Gesichertes Basaliom</b>	<b>Kein Basaliom</b>	<b>gesamt</b>
<b>Sicheres Basaliom</b>	96	15	111
<b>Unsicheres Basaliom</b>	11	17	28
<b>gesamt</b>	107	32	139

Tab. 4: Verteilung der 139 Exzidate nach klinischer Verdachtsdiagnose und anschließender histologischer Diagnosesicherung.

Von den insgesamt 139 Exzisionen erfolgten 79,9% (n=111) unter der klinischen Diagnose „sicheres Basaliom“ und 20,1% (n=28) unter der klinischen Diagnose „unsicheres Basaliom“.

In den Exzidaten wurden histologisch in 77% Basaliome (n=107) und in 23% (n=32) keine Basaliome gesichert, es fanden sich keine Hauttumoren anderer Art. Die nicht malignen Veränderungen wurden als solare Keratosen 34,4% (n=11), seborrhoische Keratosen 18,8% (n=6), Naevi 6,2% (n=2) sowie sonstige Veränderungen wie bspw. Hyperkeratosen 40,6% (n=13) klassifiziert.

Damit ergaben sich für das vorliegende Patientenkollektiv eine Sensitivität für die klinische Diagnose des Basalioms von 89,7% sowie ein positiver Vorhersagewert von 86,5%. Hinsichtlich der Diagnose unsicheres Basaliom / suspekter Hautveränderung betrugen Sensitivität 53,1% und positiver Vorhersagewert 60,7%.

Die folgende Tabelle (Tab. 4) gibt einen Überblick zu Sensitivität und positivem Vorhersagewert für die klinischen Diagnosen Basaliom in den verschiedenen Lokalisationen:



<b>Klinische Diagnose \ Lokalisation</b>	<b>Nase</b>	<b>Auge</b>	<b>Kopf sonstiges</b>	<b>Rumpf</b>
<b>Sensitivität</b>	94,1%,	90,0%,	84,6%	100,0%
<b>PVW</b>	84,2%	84,4%	89,2%	100,0%
<b>Gesamteingriffe</b>	N=45	N=36	N=53	N=5

Tab. 5: Sensitivität und positiver Vorhersagewert der klinischen Diagnose entsprechend der unterschiedlichen Lokalisationen.

Die darunter befindlichen 28 rezidivierenden Basaliome konnten mit einer Sensitivität von 82,1% erkannt werden. Sowohl die Sensitivität als auch der positive Vorhersagewert der klinischen Diagnose variierte zwischen den einzelnen Lokalisationen.

#### 5.4. Therapiebezogene Ergebnisse

##### 5.4.1. Operationsform

Bei allen untersuchten Operationen erfolgte die mikrographisch kontrollierte Resektion der suspekten Läsion. Es fand eine Einteilung nach der Art der histologischen Aufarbeitung statt, wonach bei dem intraoperativen Gefrierschnittverfahren die Exzision und Defektdeckung in einem Eingriff stattfanden. 77,5% (n=62) der Patienten wurden einzeitig therapiert, d.h. nach Exzision und intraoperativem Schnellschnitt fand die Deckung in einem Eingriff statt. Bei dem Paraffinschnittverfahren erfolgte die Exzision und Defektdeckung zweizeitig innerhalb eines Intervalls von 24-72 Stunden. 22,5% (n=18) der Patienten wurden zweizeitig therapiert.

##### 5.4.2. Anästhesieform

Bei 44 Patienten erfolgte der Eingriff in Intubationsnarkose, während bei 36 Patienten eine Lokalanästhesie durchgeführt wurde.

### **5.4.3. Klinischer Aufenthalt**

Bei dem der Untersuchung zu Grunde liegenden Patientenkollektiv wurde die Mehrzahl der Patienten (n=72; 90%) stationär aufgenommen und behandelt. Lediglich bei acht Patienten erfolgte eine ambulante Behandlung des Basalioms.

### **5.4.4. Nachresektionen und histologische Diagnose**

Die Indikation zur Nachresektion ergab sich aus dem histologischen Nachweis von Tumorresten in den Randschnitten.

Bei den insgesamt 80 Exzisionen wurde insgesamt in 28 Fällen nachresiziert. Unter diesen 28 Fällen, bei welchen Nachresektionen stattfanden, entfielen 25% (n=7) auf Primärbasaliome sowie 35,7% (n=10) auf Rezidivbasaliome. Am häufigsten erfolgten Nachresektionen mit 39,3% (n=11) bei Vorliegen eines Multiple Basalioms.

Bei 78,6% (n=22) aller Nachresektionen wurde nur einmal nachresiziert. Hier dominierten die beiden Tumorklassen Multiple Basaliome und Rezidivbasaliome mit jeweils 32,1%.

Bei 17,9% (n=5) aller Nachresektionen wurde zweimal nachresiziert. Hierunter dreimal bei Primärbasaliomen und zweimal bei Multiplen Basaliomen.

In einem Fall musste eine dreifache Nachresektion stattfinden, welche auf die Tumorklasse der Rezidivbasaliome entfiel.

Eine genaue Betrachtung der Nachresektionen in Abhängigkeit der Lokalisation zeigte, dass 67,9% (n=19) der Nachresektionen die Lokalisationen Ohr, Nase und Auge betrafen. Unter den Fällen der einfachen Nachresektionen befanden sich solche Lokalisationen zu 63,7% (n=14), darunter entfielen neun auf die Nase, fünf auf das Auge. Unter den Fällen der zweifachen Nachresektion befanden sich vier dieser Lokalisationen, darunter zwei an der Nase. Die dreifache Nachresektion wurde am Ohr durchgeführt.

Die Art der Nachresektion wurde in Abhängigkeit der Tumorrestlokalisation im Randschnitt angegeben. Wie in Tab. 6 dargestellt, befand sich die Mehrheit (n=25, 89,3%) der Tumorreste in den lateralen Anteilen des Exzidates. Nur in seltenen Fällen wurden Tumorreste in tiefen oder in beiden Lokalisationen festgestellt.

<b>absolute Häufigkeit</b>	
Nachresektion	
<b>lateral</b>	25
<b>tief</b>	2
<b>lateral und tief</b>	1
<b>gesamt</b>	<b>28</b>

Tab. 6: Absolute Häufigkeitsverteilung im vorliegenden Patientenkollektiv (N=28) hinsichtlich der Art der Nachresektionen in Abhängigkeit der Tumorrestlokalisation.

Die abschließende histologische Diagnosesicherung zeigte in 93,8% (n=75) der Fälle eine R0-Resektion, d.h. es erfolgte eine komplette Entfernung des Tumors im Gesunden. Wie in Tab. 7 zur Übersicht gebracht, erfolgte in 6,2% (n=5) der Fälle eine R1-Resektion.

	<b>absolute Häufigkeit</b>	
	R0	R1
<b>keine Nachresektion</b>	48	4
<b>eine Nachresektion</b>	21	1
<b>zwei Nachresektionen</b>	5	0
<b>drei Nachresektionen</b>	1	0
<b>gesamt</b>	<b>75</b>	<b>5</b>

Tab. 7: Absolute Häufigkeitsverteilung im vorliegenden Patientenkollektiv (N=80) hinsichtlich der histologischen Endergebnisse R0 und R1 in Abhängigkeit der Anzahl der notwendigen Nachresektionen.

Von den 75 R0-Resektionen konnten 64% (n=48) ohne Nachresektion erreicht werden. 28% (n=21) der R0-Resektion konnten erst nach einmaliger Nachresektion histologisch bestätigt werden. In 8% (n=6) der Fälle musste zweimal oder dreimal nachresiziert werden, um die Randschnitte abschließend als tumorfrei zu bestätigen. Somit führten 96,4% (n=27) aller 28 Nachresektionen zur histologischen Diagnose einer R0-Resektion.

In 6,2% (n=5) der Fälle wurde als abschließende histologische Diagnose eine R1-Resektion angegeben, d.h. es konnten mikroskopische Tumorreste in den Randschnitten nachgewiesen werden, welche nicht nachträglich entfernt wurden. Vier der fünf Fälle wurden nach primärer Exzision in diesem Zustand belassen, es erfolgte keine Nachresektion. In einem Fall wurde nach einfacher Nachresektion das histologische Ergebnis R1 belassen.

Die fünf non in sano Resektionen befanden sich ausschließlich im Gesicht. In einem Fall lehnte der Patient die operative Sanierung ab, in den anderen Fällen war auf Grund der Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Primärtherapie bereits eine Infiltration von Nachbarstrukturen wie z.B. der Augen vorhanden, so dass Nachresektionen kontraindiziert waren.

#### 5.4.5. Art der Defektdeckung

Nach Eingang des histologischen Befundes erfolgte bei der einzeitigen Operationsform direkt im Anschluss an das Ergebnis des Gefrierschnittes die Defektdeckung. Bei der zweizeitigen Operationsform erfolgte zunächst eine temporäre Defektdeckung bis zum Erhalt des Ergebnisses des Paraffinschnittes. Im Rahmen einer zweiten Operation wurde der Defekt gedeckt.

Wie in Abb. 10 verdeutlicht, wurden im überwiegenden Teil (n=32) regionale Nahlappenplastiken zur Defektdeckung verwendet. In 22 Fällen wurde nach Wundrandmobilisation ein End-zu-End Verschluss durchgeführt. Insgesamt wurden 26 Defekte mit Fernlappenplastiken gedeckt. Darunter zählten in den meisten Fällen (n=18) freie Hauttransplantate wie Vollhaut-Transplantate (n=13), Spalthauttransplantate (n=2) und Composite-Grafts (n=3). Seltener kamen gestielten Fernlappen (n=2) oder mikrovaskulär reanastomosierte Fernlappen (n=6) zur Anwendung.

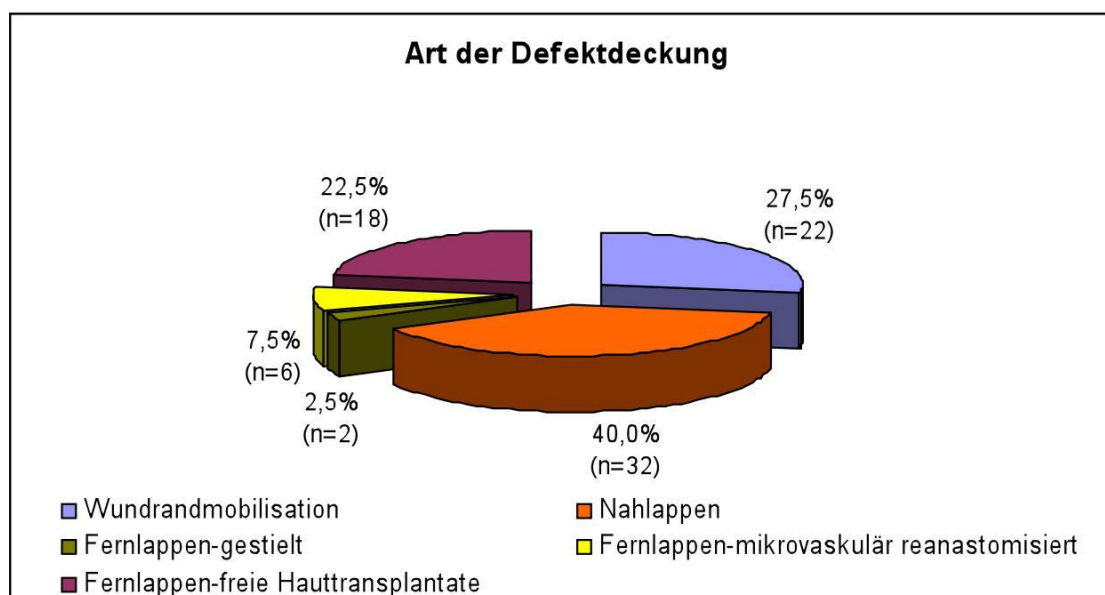


Abb. 10: Häufigkeitsverteilung im vorliegenden Patientenkollektiv (N=80) hinsichtlich der Verteilung der Arten der Defektdeckung nach Exzision.



### **5.5. Analyse des postoperativen Verlaufs**

Im Rahmen der Verlaufsanalyse wurden Korrektur-Operationen, Auftreten von Rezidiven und das Auftreten neuer Basaliome untersucht. Die Tumor-Nachuntersuchung erfolgte protokollgerecht für jeden Patienten in den Intervallen 1. Woche postoperativ, 2. Woche postoperativ, 4. Woche postoperativ, 3. Monat postoperativ, 6. Monat postoperativ, 12 Monate postoperativ, 24 Monate postoperativ und 36 Monate postoperativ.

Die 80 Patienten wurden entsprechend des Zeitpunktes der Erstoperation somit bis zum 31. März 2009 nachbeobachtet. Der längste Nachbeobachtungszeitraum betrug drei Jahre, der kürzeste drei Wochen.

#### **5.5.1. Korrekturoperationen**

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv wurden insgesamt sieben Korrekturoperationen im Untersuchungszeitraum durchgeführt. Dabei handelte es sich in vier Fällen um eine Narbenkorrektur sowie in drei Fällen um eine Lappenausdünnung. Die Korrekturoperationen wurden in einem Zeitintervall von drei Wochen bis 12 Monate nach Erstoperation durchgeführt.

#### **5.5.2. Auftreten von Rezidiven und neuen Basaliomen**

Es wurden insgesamt acht Rezidive, ein Re-Rezidiv und 18 neue Basaliome bei den 80 Patienten mit einer maximalen Nachbeobachtungszeit von drei Jahren diagnostiziert. Alle Neuerscheinungen wurden nach Diagnosestellung operativ entfernt. Die acht Rezidive traten bei der vorliegenden Untersuchung zwischen 1. und 36. Monat postoperativ auf. Davon lagen 50% innerhalb des ersten Jahres des Nachbeobachtungszeitraums. Das Auftreten neuer Basaliome konnte ebenfalls zwischen dem 1. und 36. Monat verzeichnet werden und wird in der nachfolgenden Tab. 8 dargestellt.

	<b>absolute Häufigkeit</b>		
	untersuchte Patienten	Rezidiv	neues Basaliom
<b>&lt; 1 Woche</b>	80	0	0
<b>1 - 2 Wochen</b>	80	0	0
<b>2 - 4 Wochen</b>	80	0	0
<b>1 - 3 Monate</b>	76	2	5
<b>3 - 6 Monate</b>	71	0	2
<b>6 - 12 Monate</b>	66	2	4
<b>1 - 2 Jahre</b>	46	2	5
<b>2 - 3 Jahre</b>	25	2	2
<b>gesamt</b>	<b>-</b>	<b>8</b>	<b>18</b>

Tab. 8: Absolute Häufigkeitsverteilung von Neuerscheinungen während des Nachbeobachtungszeitraums.

### 5.5.3. Allgemeine Rezidivanalyse

Wie in Tab. 9 dargestellt, traten die acht Rezidive innerhalb der Nachbeobachtung bei Patienten auf, die initial der Tumorklasse der Multiplen Basaliome oder der Rezidivbasaliome zugeordnet waren. Alle Rezidive traten nach Anwendung des Gefrierschnittverfahrens auf. Patienten, bei denen initial die Therapie eines Primärbasalioms erfolgte, wiesen keine Rezidive auf. Weiterhin traten keine Rezidive nach parafinhistologischer Aufarbeitung auf.

Alle Rezidive wurden in der Erstoperation R0-resiziert. Unter den Rezidiven befanden sich überwiegend Basaliome des soliden histologischen Subtypes. 75% der Patienten, welche im postoperativem Verlauf ein Rezidiv entwickelten, wurden am Primärbefund nach einer vorherigen Anamnesedauer von sechs Monaten und länger operiert. Die Mehrheit der Rezidive befand sich in den Lokalisationen Nase, Ohr und Auge. Das Intervall zwischen chirurgischer Sanierung des Primärbefundes und Auftreten eines Rezidives betrug im Mittel 12,9 Monate.

patientenbezogene Parameter		tumorbezogene Parameter				therapiebezogene Parameter
Geschlecht	Alter	Anamnesedauer	Lokalisation	histologischer Subtyp	Tumorklasse	Operationsform
weiblich	74	60 Monate	Nase	solide	Mehrfach	intraoperativer Gefrierschnitt
weiblich	70	12 Monate	Kopf	infiltrativ	Rezidiv	intraoperativer Gefrierschnitt
männlich	40	6 Wochen	Auge	solide	Rezidiv	intraoperativer Gefrierschnitt
männlich	64	4 Wochen	Wange	nodulär	Rezidiv	intraoperativer Gefrierschnitt
weiblich	71	5 Wochen	Nase	solide	Mehrfach	intraoperativer Gefrierschnitt
männlich	71	19 Monate	Ohr	solide	Mehrfach	intraoperativer Gefrierschnitt
weiblich	79	6 Monate	Auge	squamös	Mehrfach	intraoperativer Gefrierschnitt
weiblich	64	1 Monat	Nase	solide	Mehrfach	intraoperativer Gefrierschnitt

Tab. 9: Parameter des Basaliombefundes von Patienten bei Erstkonsultation, welche im Verlauf ein Rezidiv entwickelten (N= 8).

#### 5.5.4. Rezidivanalyse in Abhängigkeit der Tumorklasse

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass Rezidive lediglich bei den Tumorklassen Multiples Basaliom und Rezidivbasaliom auftraten. Es berechnete sich demnach eine Rezidivrate von 0% bei den Primärbasaliomen, von 18,5% bei den Multiplen Basaliomen sowie von 15,8% bei den Rezidivbasaliomen. Der Unterschied der Rezidivfreiheit in Bezug auf die Tumorklasse war zwischen Primärbasaliomen und Multiplen Basaliomen statistisch signifikant (Log-Rang-Test,  $p=0,016$ ) sowie zwischen Primär- und Rezidivbasaliomen (Log-Rang-Test,  $p=0,012$ ). Über die Verwendung der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier (Abb. 11) war es möglich, eine Überlebenswahrscheinlichkeit zu jedem Zeitpunkt (hier bis zur Rezidiventstehung) zu berechnen.

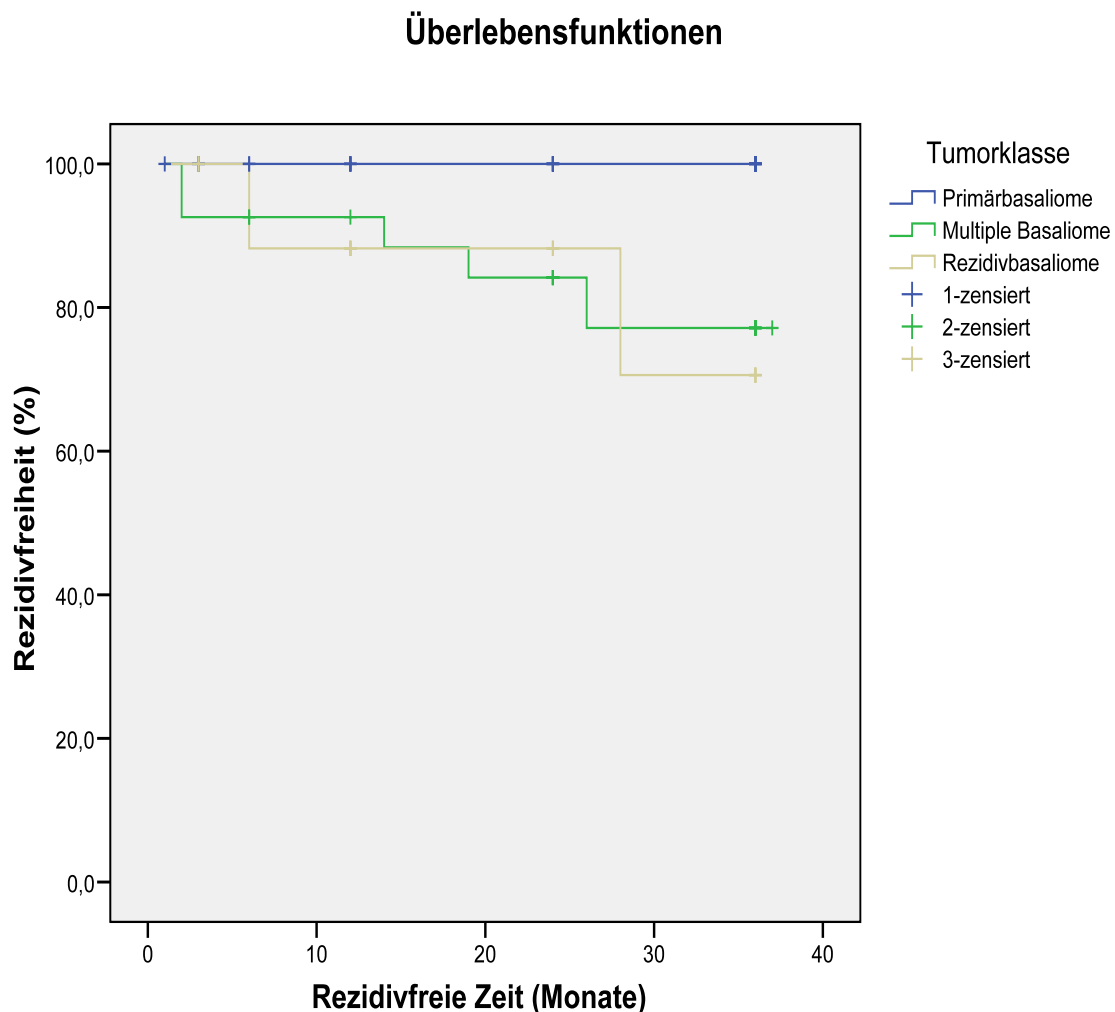


Abb. 11: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Tumorklasse.

### 5.5.5. Rezidivanalyse in Abhängigkeit der Art der histologischen Aufarbeitung

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass Rezidive lediglich bei Anwendung des intraoperativen Gefrierschnitt-Verfahrens auftraten. Die Rezidivrate bei diesem einzeitigen Operationsverfahren betrug 12,9%, während diese beim Paraffinschnitt-Verfahren 0% betrug. Der Unterschied der Rezidivfreiheit in Bezug auf die Operationsform war jedoch statistisch nicht signifikant (Log-Rang-Test,  $p=0,177$ ). Analog der vorherigen Abbildung lässt sich die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Art der histologischen Aufarbeitung darstellen (Abb. 12).

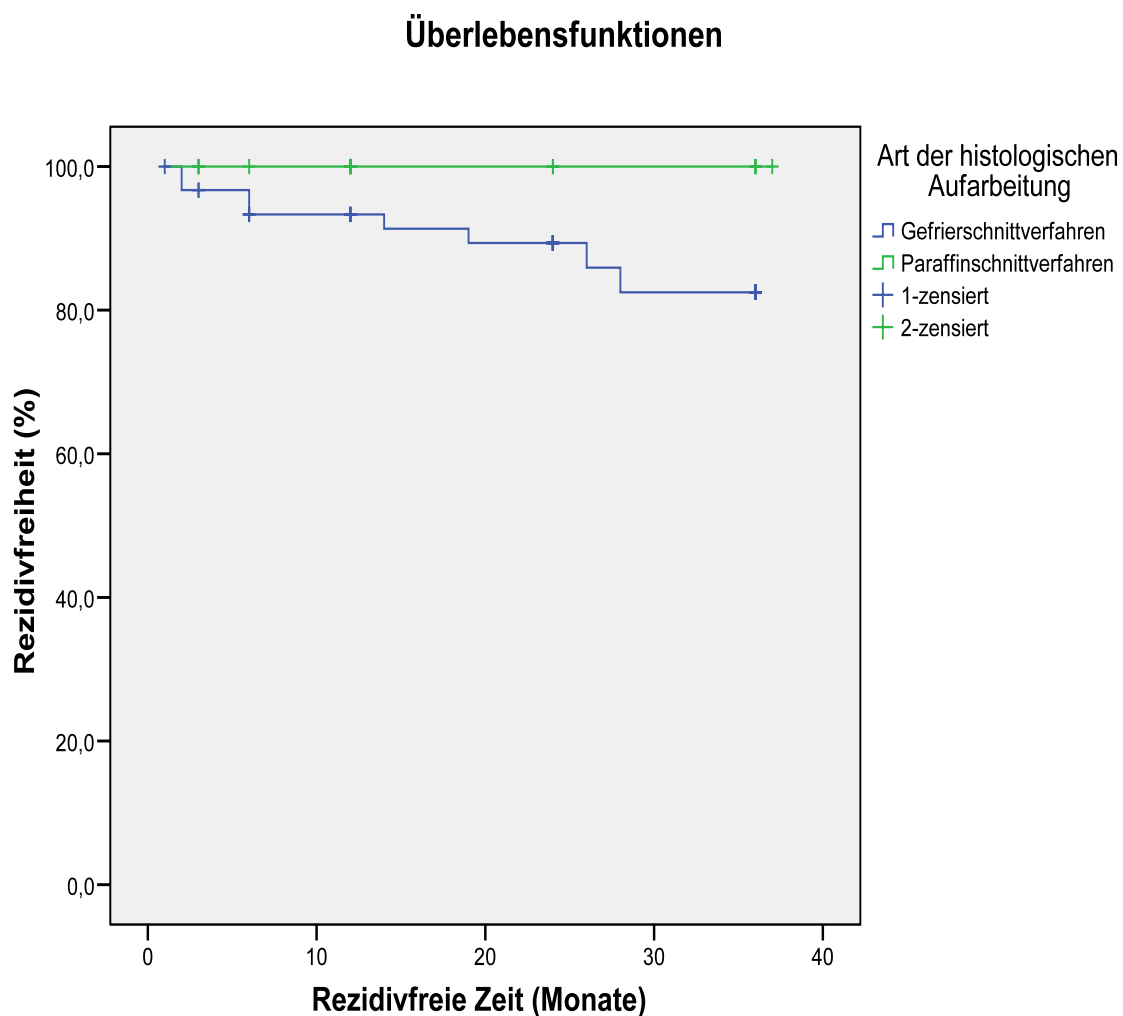


Abb. 12: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit der Art der histologischen Aufarbeitung.

## **6. Diskussion**

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses der Diagnose und der Therapie des Basalioms auf den Verlauf dieser Erkrankung. Insbesondere über Fragestellungen zur Sensitivität der klinischen Diagnose des Basalioms, zur Art und Lokalisation der Nachresektionen, zur Art der histologischen Aufarbeitung und speziell zur Analyse der Rezidive sollte versucht werden, die Behandlung der Basaliome zu optimieren.

### **6.1. Patienten- und tumorbezogene Parameter**

Das Basaliom ist eine Erkrankung des höheren Alters. In der vorliegenden Untersuchung war ein stetiger Anstieg des Auftretens von Basaliomen bis zum 79. Lebensjahr zu erkennen, wobei sich das Maximum der Patienten zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr befand, was mit Untersuchungen nach Eichentopf (2007) konform ging. Nach Garbe (2007) stieg die Inzidenz des Basalioms sprunghaft ab dem 40. Lebensjahr an. Diese Aussage konnte bei dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht bestätigt werden, ein deutlicher Anstieg von Neuerkrankungen zeigte sich hier ab dem 60. Lebensjahr. Es konnte ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 67,1 Jahren ermittelt werden. Ältere Untersuchungen wiesen stets höhere Altersdurchschnitte von 71,1 Jahren (Bornebusch 2005) und 73,6 Jahren (Ek et al. 2005) auf. Somit konnte auch in dieser Untersuchung die Tendenz zu einem jüngeren Manifestationsalter (Garbe 2007) bestätigt werden. Hinsichtlich des geschlechtsspezifischen durchschnittlichen Erkrankungsalters, welches bei Frauen 67,6 Jahre und bei Männern 66,5 Jahre betrug, können mit einer Differenz von 1,1 Jahren zu Ungunsten des männlichen Geschlechtes die Werte aus der Literatur belegt werden (Korden 1988, Tost 1979, Sooß et al. 1982). Diese wurden mit einer stärkeren Sonnenexposition des männlichen Geschlechtes von Berufswegen (Landwirtschaft, Straßenbau etc.) begründet. Die Aussagen zur Geschlechtsverteilung waren in der Literatur nicht einheitlich. Die Zusammenfassung verschiedener Studien ließ eine ausgeglichene Morbiditätsrate erkennen. Nach Bernstein-Sommer (1992) und Hecker (1988) zeigte sich ein geringes, nicht signifikantes Überwiegen des weiblichen Geschlechtes beim Auftreten von Basaliomen. Dieser Trend ließ sich mit 53,8% auch in der vorliegenden Untersuchung erkennen. Ein ähnliches Ergebnis mit Überwiegen der weiblichen Patienten zeigten Untersuchungen von Bornebusch (2005) sowie von Eichentopf

(2007). Begründung fand dieses Phänomen in der höheren Lebenserwartung der Frauen.

Das Basaliom zählt zu den häufigsten malignen Tumoren hellhäutiger Menschen. Ein Vergleich der Tumorlokalisation im Kontext vorhandener Studien wurde durch meist unterschiedliche topographische Unterteilungen erschwert. 90% der Basaliome fanden sich im Kopf-Hals-Bereich (Hintschich und Stefani 2009, Steigleder 1992, Breuninger et al. 1996). In der vorliegenden Arbeit wurde mit 92,5% eine ähnliche Kumulation gezeigt. Innerhalb des Gesichtsbereiches ließ sich in Übereinstimmung mit vorliegenden Literaturangaben in der eigenen Untersuchung eine Häufung der Basaliomerkrankungen in der Nasen- und Augenregion beobachten. Hierbei schien jedoch das Auftreten von Basaliomen nicht streng mit Regionen der stärksten Lichtexposition übereinzustimmen. Nach Untersuchungen von Heckmann et al. (2002) nahmen Regionen wie Wange und Schläfe mehr UV-B Strahlung auf als z.B. Nase oder Auge. Als ursächliche Einflussparameter wurden unterschiedliche Oberflächenbeschaffenheit und geringe Dicke der Haut in den betroffenen Regionen diskutiert.

Die objektive Erfassung der Zeitdauer zwischen Erstsymptomatik und Vorstellung in der Klinik konnte nur unter Vorbehalt erfolgen. Die eigentliche Beschwerdedauer wurde auf Grund von Unterschieden in der Selbstbeobachtung und Erkennung von krankhaften Veränderungen verfälscht. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein Durchschnittswert für die Anamnesedauer von 11,1 Monaten. Leitner (1997) ermittelte einen ähnlichen Wert von 15 Monaten. Vent (1993) beschrieb bei 54,6%, Baresel (2000) bei 40% und Bornebusch (2005) bei 59,4% der aufgetretenen Basaliome eine Anamnesedauer von weniger als einem Jahr. Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich bei 68,1% eine Erkrankungsdauer von unter 12 Monaten. Dennoch war dieser hohe Anteil kritisch zu bewerten. Das Erkennen einer Erstsymptomatik nach bereits vier Wochen entsprach keinesfalls der tatsächlichen Wachstumsdauer des Basalioms von vier Wochen. Meist wuchs der Hautbefund wesentlich länger und konnte von der gesunden Haut durch den Patienten selbst nicht unterschieden werden. Die von den Patienten angegebenen Beschwerden zeigten in den meisten Fällen (40%) eine präoperative Symptomatik der Ulzeration. Andere Beschwerden wie schuppige Oberfläche, Jucken und Brennen sowie Exsudation zeigten sich seltener. In Übereinstimmung mit Bornebusch (2005) gab die Mehrheit aller Basaliompatienten keine Beschwerden an. Die Erkennung des typischen klinischen Erschei-

nungsbildes des Basalioms wurde hierdurch erschwert und wirkte sich negativ auf die Sensitivität und den positiven Vorhersagewert der klinischen Diagnose aus.

Anhand der im Rahmen der Patientenanamnese erhobenen Größenangaben wurde der Versuch einer retrospektiven Einschätzung der präoperativen Tumorausdehnung unternommen. Durch unterschiedliche Festlegung der klinischen Größe nach sichtbarer oder palpierbarer Oberflächenausdehnung und fixationsbedingter Schrumpfungen von histologischen Präparaten war ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen anderer Studien nur eingeschränkt möglich. In der vorliegenden Untersuchung konnte eine Durchschnittsläsion von 10,2 Millimetern Durchmesser berechnet werden, wobei die Werte zwischen 3 Millimetern und 28 Millimetern schwankten. Gemeinsam mit den Ergebnissen von Eichentopf (2007), Klöcker (1998) und Kumar et al. (2000), welche ebenfalls im Durchschnitt Läsionen kleiner gleich 10 Millimetern zeigten, ergaben sich Hinweise, dass Basaliome im Gesicht häufig frühzeitig erkannt und dadurch noch in geringer Größe entfernt werden konnten. Dies führte signifikant häufiger zu in-sano-Resektionen und im Verlauf zu einer geringeren Rezidivrate (Eichentopf 2007, Kumar et al. 2000).

Die Einteilung der histologischen Subtypen der Basaliome erfolgte nach der WHO-Klassifizierung (Garbe 2007). Hierbei war zu berücksichtigen, dass zahlreichen veröffentlichten Studien andere histologische Klassifizierungen zu Grunde lagen. In Übereinstimmung mit Untersuchungen von Weedon (1992) war das solide Basaliom mit 40% der am häufigsten vorkommende histologische Subtyp im vorliegenden Patientenkollektiv. Das ulzerierende Basaliom stellte mit 28,8% den am zweithäufigsten vorkommenden histologischen Subtyp dar, was auch Ergebnisse von Bornebusch (2005) zeigten. Des Weiteren sollte eine Einteilung des Basalioms in eine Tumorklasse erfolgen wie Primärbasaliom, Rezidivbasaliom oder Problembasaliom mit fraglichem Erfolg der Therapie (Kunte und Konz 2007). Während in der Literatur zu meist diese Einteilung bevorzugt wird, wurde in der vorliegenden Untersuchung zusätzlich die Klasse der Multiplen Basaliome aufgenommen. Die Erweiterung lag darin begründet, dass die Erkrankung eines Primärbasalioms das Risiko für das Auftreten eines weiteren Basalioms um 50% erhöhte (Moll 2005) und damit Implikationen für die Nachbeobachtungsphase hatte. In der vorliegenden Untersuchung wurden 42% Primärbasaliome, 34% Multiple Basaliome und 24% Rezidivbasaliome ermittelt. Damit war der Anteil von Rezidivbasaliomen im Gegensatz zu Untersuchungen mit



9,6% (Schulz 1985), 9,3% (Sooß 1982), 9,5% (Spraul et al. 2000) bzw. 15% (Bornebusch 2005) deutlich erhöht. Eine Erklärung hierfür liefert die Tatsache, dass vor allem Patienten in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Jena vorstellig wurden, bei denen in kleineren Einrichtungen keine abschließende Therapie erfolgen konnte.

## **6.2. Diagnosebezogene Parameter**

Zu den Voraussetzungen für ein optimales Therapiemanagement von Basaliomerkrankungen gehört neben einer frühzeitigen Diagnose die möglichst exakte klinische Erkennung des Basalioms. Dabei gab die Sensitivität den Anteil der im Vorfeld klinisch korrekt diagnostizierten Basaliome unter den später histologisch bestätigten Basaliomen an. Der positive Vorhersagewert gibt den Anteil der später histologisch gesicherten Basaliomen unter den klinisch diagnostizierten Basaliomen an. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden von den 107 später histologisch gesicherten Basaliome 96 unter der im Vorfeld gestellten klinischen Verdachtsdiagnose „Basaliom“ operiert. Die Sensitivität der klinischen Diagnose betrug in der vorliegenden Untersuchung somit 89,7% und konnte Angaben aus der Literatur von 89% belegen (Ek et al. 2005). Unter der klinischen Verdachtsdiagnose „sicheres Basaliom“ erfolgten insgesamt 111 Exzisionen, welche in 96 Fällen histologisch bestätigt werden konnten. Der positive Vorhersagewert von 88,3% zeigte somit eine Abweichung zu unseren Gunsten gegenüber dem von Ek et al. (2005) berechneten Ergebnis von 64,5%. Andere Studien zeigten Werte zwischen 40% und 84%. Unter den histologisch ausgeschlossenen Basaliomen befanden sich meist solare Keratosen mit 34,4% und seborrhoische Keratosen mit 18,8%. In der Studie nach Ek et al. (2005) wurden ebenfalls solare Keratosen in der Mehrheit der Fälle als Basaliom klinisch fehldiagnostiziert.

Die Ermittlung der Sensitivität in Abhängigkeit der Lokalisation ergab Werte zwischen 90% und 100% bei den Lokalisationen Rumpf und Extremitäten sowie Nase und Auge und zeigte nach Ek et al. (2005) sogar signifikante Unterschiede. Die klinische Diagnose am restlichen Kopf zeigte den kleinsten Wert der Sensitivität von 84,6%. Die 28 rezidivierenden Basaliome konnten gleichwohl mit einer Sensitivität von 82,1% klinisch diagnostiziert werden. Der abweichend niedrige Wert im Vergleich zu den restlich berechneten Sensitivitäten kann mit einer relativ geringen Fallzahl in der vorliegenden Untersuchung begründet werden.

Ein Vergleich zwischen spezialisierten Chirurgen und Allgemeinmedizinern zeigte, dass die klinische Erfahrung des untersuchenden Arztes einen signifikanten Einfluss auf die Exaktheit der klinischen Diagnose ausübt (Ek et al. 2005). Des Weiteren beeinflussten der histologische Subtyp, die Lokalisation und die Vorgeschichte etc. die Sensitivität der klinischen Diagnose. In der vorliegenden Untersuchung wurden 10,3% (11 von 107) der histologisch gesicherten Basaliome im Vorfeld als solche nicht erkannt. Dem gegenüber stehen 13,5% (15 von 111) der präoperativ als Basaliom klinisch diagnostizierte Hautveränderungen, welche histologisch nicht bestätigt werden konnten. Diese Werte waren vergleichbar mit der Studienlage nach Ek et al. (2005). Um unnötige Exzisionen zu minimieren, schlugen Ek et al. (2005) die großzügigere Verwendung von Probeexzisionen bei fragwürdig suspekten Hautveränderungen vor. Diese Konsequenz muss kritisch bewertet werden. Zwar kann somit der Anteil histologisch gesicherter Basaliome, welche im Vorfeld nicht eindeutig klinisch als Basaliom diagnostiziert werden, reduziert werden, aber dennoch bedeutet dies einen unnötigen erneuten Eingriff für den Patienten. Außerdem befanden sich unter den 13,5% (15 von 111) der klinisch fehldiagnostizierten Basaliome, welche histologisch nicht als Basaliom bestätigt werden konnten, in den meisten Fällen Präkanzerosen wie die solare Keratose, welche somit therapiert wurden. Die Exaktheit der klinischen Diagnose des Basalioms ist in der vorliegenden Untersuchung als sehr gut einzustufen. Basaliome wurden mit einer vergleichbaren Sensitivität von anderen Studien erkannt und der positive Vorhersagewert deutete auf eine geringere Anzahl unnötiger Exzisionen im Vergleich zu Ek et al. (2005) hin. Trotz der Schwierigkeit des Erkennens des typisch klinischen Erscheinungsbildes des Basalioms auf Grund des hohen Anteils symptomfreier Patienten, konnte bei entsprechender Ausbildung des untersuchenden Arztes eine exakte klinische Diagnose des Basalioms gestellt und eine operative Therapie eingeleitet werden. Neben der Reduzierung unnötiger Exzisionen konnte somit sichergestellt werden, dass möglichst wenige Basaliome klinisch unerkannt blieben und ein weiteres Wachstum die spätere Therapie erschwerte.

### **6.3. Therapiebezogene Parameter**

Auf Grund einer niedrigen Rezidivrate und oftmals besseren ästhetischen Ergebnissen stellt die chirurgische, histologisch kontrollierte Exzision von Basaliomen die am häufigsten eingesetzte Methode dar (Rustemeyer et al. 2005). Die Entscheidung für die Verwendung der lückenlosen histologischen Aufarbeitung beseitigte dabei mögli-

che Fehleinschätzungen bei der Markierung des Sicherheitsabstandes. Untersuchungen ergaben Fehlerquoten beim Einhalten der Sicherheitsabstände von 2, 5 und 10 Millimetern von 45%, 16% und 8% (Lalla et al. 2003). Besonders das Einschätzen von Sicherheitsabständen in kritischen Lokalisationen zeigte eine Tendenz zur Unterschätzung, d.h. eines zu klein gewählten Sicherheitsabstandes (Ghosh et al. 2009). Die Bedeutung der Sicherheitsabstände begründete sich durch die Nichtübereinstimmung der klinischen und histologischen Grenze des Basalioms, welches die Fähigkeit zur Ausbildung feiner, makroskopisch nicht sichtbarer Ausläufer aufweist. Diese subklinischen, schmalsträngigen Ausläufer verlaufen zum Teil langstreckig in horizontaler Richtung (Breuninger und Schaumburg-Lever 1988, Breuninger und Dietz 1991). Diesen Bereich bezeichnete man als sog. Zone des subklinischen Wachstums (Burg und Hirsch 1977, Burg 1977). Besonders ausgeprägt zeigt sich dieser Bereich bei Rezidivbasaliomen, bei in Narben wachsenden Basaliomen, bei langer Anamnesedauer und in Zonen der embryonalen Fusion, der Gesichtshaut (Breuninger et al. 1989c). Bei der Wahl einer chirurgischen Therapieform ohne lückenlose Histologie führt dies zu einer weiteren Erhöhung der Rezidivrate durch unnötiges Verbleiben von Tumorresten in situ (Ghosh et al. 2009). Ergebnisse von Bisson et al. (2002) zeigten, dass sich bei einer klinischen Grenze von 3 Millimetern die subklinischen Ausläufer des Basalioms in 72% der Fälle bei mehr als 3 Millimetern befanden. Bei einem zusätzlichen Sicherheitsabstand von 2 Millimetern hätten 92% der Basaliome ohne verbleibende Tumorreste resiziert werden können. Ergänzend wirkte die zusätzliche lückenlose histologische Untersuchung der Randschnitte auf Tumorreste, welche dann nachresiziert werden könnten. Jedoch war die Möglichkeit des Einhaltens von Sicherheitsabständen sowie der Nachresektion in kosmetisch und funktionell wichtigen Regionen nicht immer umsetzbar. Kritisch muss ebenfalls das strikte Einhalten von Sicherheitsabständen bewertet werden. In der Untersuchung nach Bisson et al. (2002) wurde in 28% der Fälle unnötig gesundes Gewebe mitentfernt. Versuche der gezielten Lokalisierung von Tumorausläufern und der Darstellung ihrer vollen Ausdehnung über moderne Diagnostik, wie die hochauflösende B-Scan-Sonographie, blieben bisher ohne Erfolg (Breuninger und Anargyrou 1993, Breuninger et al. 1992).

Die Indikation für die Notwendigkeit einer Nachresektion war nicht einheitlich bestimmt. Die meisten Autoren rieten zu einer Nachresektion im Falle tumorpositiver Randschnitte. Jedoch sollte stets das komplette Entfernen des Basalioms in der er-

sten Resektion angestrebt werden, da Rezidivraten nach Nachresektionen höher angegeben wurden als nach sofortiger Entfernung im Gesunden (Zimmermann 2001). Biele et al. (1992) empfehlen Nachresektionen nur beim sklerodermiformen histologischen Subtyp. Robinson und Fisher (2000) schlugen vor, Rezidive nach unvollständig entfernten Tumoren in Kauf zu nehmen und extensive chirurgische Exzisionen durch engmaschige Nachkontrollen zu vermeiden, um erst im Falle eines Rezidives nach zu rezidieren. Daher mussten R0-Resektion das primäre Ziel unabhängig des histologischen Subtypes sein. Seitens des Patienten kann eine engmaschige Nachbeobachtung nicht immer garantiert und im Falle des Auftretens eines Rezidives könnte dieses dann erst im fortgeschrittenen Stadium therapiert werden. Bei der vorliegenden Untersuchung waren in 28 Fällen mehrere Resektionen nötig, um das gewünschte Behandlungsziel hinsichtlich der Tumorfreiheit zu erfüllen. Ein Vergleich mit existierenden Studien über Art und Anzahl von Nachresektionen wurde durch die Frage erschwert, ob die histologische Diagnose „Randschnitt enthält Tumorreste“ gleichbedeutend mit Tumorresten im Gewebe war, denn besonders im Gesicht waren zusätzliche Nachresektionen schwierig und sollten kritisch abgewägt werden. Untersuchungen zusätzlicher Nachexzisate, welche wegen Auffinden von Tumorresten im ursprünglichen Randschnitt indiziert waren, zeigen nur selten weitere Tumorreste (Eichentopf 2007). Vermutungen reichen über die Annahme, dass der Tumor bis zum Absetzungsrand reichte bis durch den Pathologen nicht aufspürbare kleine Zellnester. Besonders Regressionszonen in superfiziellen Basaliomen zeigten eine Verbreiterung und Fibrosierung des Stratum papillare mit wandverdickten Gefäßen. Die histologische Untersuchung von Randschnitten in dieser Zone ließ keine Tumoranteile erkennen. Unklar blieb jedoch, ob sich noch Ausläufer in der Peripherie befanden (Weyers 2007). Entgegenkommend dieser Annahmen wurden in der vorliegenden Untersuchung die Exzisionen von Fachchirurgen durchgeführt, da sich die Häufigkeit der Anzahl notwendiger Nachresektionen signifikant zwischen Spezialisten (8%) und Generalisten (16%) unterscheidet (Talbot und Hitchcock 2004) und die Anzahl abschließender R0-Resektionen von der klinischen Erfahrung und der Arbeit des Chirurgen abhängt (Bisson et al. 2002). Bei der Betrachtung der Anzahl der Nachresektionen in Abhängigkeit der Tumorklasse zeigte sich, dass bei Multiplen Basaliomen und Rezidivbasaliomen wesentlich öfter nachresiziert werden musste als bei Primärbasaliomen. Die signifikant höhere Anzahl an Nachresektionen bei Rezidivbasaliomen im Vergleich zu Primärbasaliomen konnte auch durch Eichentopf

(2007) bestätigt werden. Dieses Ergebnis könnte durch die Tatsache begründet werden, dass besonders bei diesen Tumorklassen die Zone des subklinischen Wachstums ausgeprägt ist (Breuninger et al. 1989a). Bei der Betrachtung der Anzahl der Nachresektionen in Abhängigkeit der Tumorlokalisation entfielen 67,9% aller Nachresektionen auf die kritischen Gesichtslokalisationen Nase, Auge und Ohr. Untersuchungen nach Robinson und Fisher (2000), Nagore et al. (2003) und Wilson et al. (2004) zeigten besonders an Nase und Auge hohen Bedarf an Nachresektionen. Ebenfalls zeigten Gesichtszonen, wo Haut direkt über Knorpel oder Knochen lag, hohe Raten an Nachresektionsbedarf, was nach Eichentopf (2007) bestätigt wurde. Die H-Zone des Gesichtes stellt einen Hochrisikofaktor für inkomplette Resektionen dar. Hier befanden sich vor allem Basaliome vom sklerosierenden histologischen Subtyp, welche nach Breuninger und Dietz (1991) ein erhöhtes Risiko zur unvollständigen chirurgischen Exzision aufwiesen. Des Weiteren ergaben sich in diesen Regionen nach Exzision die Konsequenz einer erschwerten plastischen Defektdeckungen, weshalb der Generalist zu unnötig sparsamen Resektionen neigte. Auch Untersuchungen anderer Autoren kamen letztendlich zu dem Schluss, dass die ästhetische Wertigkeit einer Region und naheliegende anatomische relevante Strukturen direkten Einfluss auf die Problematik der non-in-sano-Resektion hatten (Spraul et al. 2000).

Die Werte für die totale Tumorfreiheit der Randschnitte schwankten zwischen 78% (Muhammad 2000), 78,1% (Bornebusch 2005) und 88% (Schulz 1985). Das Therapieziel einer R0-Resektion konnte in der vorliegenden Arbeit insgesamt in 93,8% erreicht werden. Für das Erreichen dieses Endergebnisses musste in der Mehrheit der Fälle (64%) nicht nachresiziert werden. Das histologische Endergebnis R1 wurde bei fünf Patienten (6,2%) diagnostiziert. Darauf entfielen in der vorliegenden Untersuchung die nicht in toto exziierten Basaliome sowie die Diagnose Tumorausläufer bis in den Randbereich bzw. Tumorfreiheit fraglich, was in den meisten Studien als R0-Befund gewertet wurde. Trotz des hohen Anteils an Rezidivbasaliomen zeigte sich bei den eigenen Patienten ein deutlich geringerer Anteil an R1-Resektionen als in vergleichbarer Literatur. Hier fanden sich Ergebnisse mit einem Anteil von 17,5% nach Eichentopf (2007), 12% nach Bornebusch (2005) und 11,6% nach Schulz (1985). Untersuchungen von Koplin und Zarem (1980) brachten vor allem die histologischen Subtypen der sklerodermiformen, multifokalen und metatypischen Basaliome in Zusammenhang mit non-in-sano-Resektionen. Die Tumorreste fanden sich

in ca. 50% der Fälle im lateralen Anteil. Untersuchungen von Griffiths et al. (2007) bestätigten diese Häufung, was insbesondere durch die horizontale Ausrichtung der subklinischen Tumorausläufer begründet werden konnte.

Der zweite Schwerpunkt in der Analyse der Therapie waren die Art und das Ergebnis der histologischen Aufarbeitung, welche gleichzeitig das therapeutische Vorgehen bestimmten. In der vorliegenden Untersuchung wurden 77,5% der Patienten einzeitig mittels intraoperativem Gefrierschnitt und 22,5% zweizeitig mittels Paraffinschnitt behandelt. Obwohl das Paraffinschnittverfahren die deutlich sicherere Variante der beiden Aufarbeitungen darstellte, fand mehrheitlich die Methode des intraoperativen Gefrierschnittes Anwendung. Der Vorteil des intraoperativen Gefrierschnittes lag in der histologischen Diagnosestellung nach bereits 45 Minuten, so dass Patienten Exzision und Deckung in einer Operation erfahren konnten und somit eventuellen psychologischen Barrieren gegenüber eines persistierenden Defektes entgegen gewirkt wurde. Weiterhin verursachte der zunehmende Kostendruck im medizinischen Sektor, dass Krankenversicherungen zu ambulanten statt stationären Eingriffen verwiesen und somit die Nachfrage nach einem einzeitigen Vorgehen gefördert wurde. Jedoch ist die Beurteilbarkeit und Haltbarkeit der Gefrierschnitte eingeschränkt und wird durch das erschwerte Schneiden des Gewebes negativ beeinflusst. Das Verfahren ist sehr personal- und kostenintensiv (Morris et al. 2008). Untersuchungen nach Bogdanov-Berezovsky et al. (2008) zeigten falsch negative Werte für die Schnellschnittdiagnosen der Randschnitte von 11,2%. Dabei waren die Werte in der Gruppe der Primärbasaliome höher, was mit der Selektion der Rezidivbasaliome begründet war. Das Paraffinschnittverfahren schränkt trotz einer Wartezeit von bis zu 48 Stunden weder Heilungsrate noch kosmetisches Outcome ein (Morris et al. 2008) und sollte somit durch seine zusätzlich bessere Interpretation und Aussagefähigkeit der entnommenen Präparate Methode der Wahl sein. Neben den unterschiedlichen Aufarbeitungsmethoden kann auch die Schnitttechnik variieren. Kompliziertere Methoden sind anfällig auf Fehlerquellen. Selbst bei einfachen Querschnitten von 4 Millimetern Stärke kann diese Methode Tumorreste nur mit einer Sensitivität von 44% erkennen (Kimyai-Asadi et al. 2005).

Bei plastischer Rekonstruktion der Defekte konnte nur bei ca. einem Viertel der Patienten ein direkter Wundverschluss nach Wundrandmobilisation stattfinden. Die Werte in der Literatur schwanken zwischen 16% (Vent 1993, Baresel 2000) und 45%

(Bornebusch 2005 und Klotzbücher 1989). Der niedrige Anteil an direkten Wundverschlüssen wurde dabei bedingt durch großflächige Tumorausdehnungen des untersuchten Patientenkollektives. Mit 40% stellten die Nahlappenplastiken den Hauptteil der gewählten Deckungsarten gleichbedeutend mit anderen Studien. Gute Ergebnisse bezüglich Form und Funktion ließen sich bei Defektdeckungen mittels regionalen Nahlappenplastiken wie Rotationslappen, Verschiebelappen und Transpositionslappen verzeichnen. Angewandt wurde diese Methode bei nicht direkt verschließbaren großflächigen Hautdefekten. Selten wurden Fernlappenplastiken wie Freie Transplantate, gestielte Fernlappen oder mikrovaskulär reanastomosierte Fernlappen verwendet, was sich ebenfalls mit den durchschnittlichen Werten von 20% aus der Literatur deckte (Bornebusch 2005, Baresel 2000).

#### **6.4. Parameter des postoperativen Verlaufs**

Eine umfangreiche und exakte Nachbeobachtung ist bei Basaliomerkrankungen unerlässlich. Neben der Beurteilung des ästhetischen Ergebnisses wurde auf das Auftreten eines weiteren Basalioms sowie auf die Entstehung eines Rezidives im Rahmen der Tumorsprechstunde geachtet. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden in 8,8% der Fälle Korrekturoperationen durchgeführt. Auf Grund der unterschiedlichen Einteilungen von Korrekturoperationen war ein Vergleich mit Ergebnissen der Literatur schwierig. Nach den von uns angewandten Einteilungen fanden sich keine vergleichbaren Studienergebnisse. In kritischen Operationsgebieten wie dem Gesicht ist der oben genannte Anteil an Korrekturoperationen als gutes Ergebnis anzusehen.

Über die Dokumentation des Verlaufs während der Nachbeobachtungszeit wurde ein Auftreten von 18 neuen Basaliomen erfasst. Die Erkrankungen an einem Basaliom erhöht das Risiko für das Auftreten eines weiteren Basalioms um 50% (Petres und Rompel 2007, Ek et al. 2005). Dies bestätigte die Dringlichkeit der Betrachtung der Klasse der Multiplen Basaliome als gesonderte Tumorgruppe neben Primär- und Rezidivbasaliomen.

Im Mittelpunkt der Verlaufskontrolle bei Basaliompatienten stand das Wiederauftreten des Basalioms an gleicher Stelle, d.h. eines Rezidivs (Marghoob et al. 1993), welches zu 97% im Kopf-Hals-Bereich vorkam. Wegweisend für die Rezidivhäufigkeit und deren weiteres therapeutisches Vorgehen war primär die Frage nach der kompletten Entfernung des Basalioms bei der histologischen Untersuchung (Koplin und

Zarem 1980, Grün et al. 1999). Des Weiteren hing das Rezidivrisiko von Therapieart, Tumorgroße, histologischem Subtyp, Lokalisation und individuellen Faktoren des Patienten wie Immunstatus, Geschlecht und Alter ab (Szeimies et al. 2005). Dabei waren histologischer Subtyp und individuelle Faktoren des Patienten durch den behandelnden Arzt nicht beeinflussbar. Ein Hochrisikofaktor für die Entstehung von Rezidiven war die Lokalisation der Basaliome in der sog. H-Zone des Gesichtes (Eichentopf 2007). Auch die in der vorliegenden Arbeit diagnostizierten Rezidive befanden sich zu 75% in dieser Region. Untersuchungen von Koplin und Zarem (1980) und Klöcker (1998) belegten, dass vor allem die histologischen Subtypen wie sklerodermiforme, multifokale und metatypische Basaliome in Zusammenhang mit Rezidiven stehen. Die Mehrheit der Rezidive stellten in der eigenen Untersuchung die soliden Basaliome dar. Besondere Rezidivfreudigkeit zeigen neben den aggressiven histologischen Typen (sklerodermiforme und metatypische Basaliome) invasiv wachsende Basaliome sowie Basaliome der periorbitalen, aurikulären oder zentrofazialen Lokalisation (Kryvenko 2007). Aus diesem Grund sollte bei Primärbasaliomen eine jährliche Nachsorgeuntersuchung über drei bis fünf Jahre stattfinden. Bei Rezidivbasaliomen oder Mehrfachbasaliomen sollten kürzere Intervalle gewählt werden (Petres und Rompel 2007). Der Zusammenhang zwischen Größe des Basalioms und Rezidiventwicklung wurde von Breuninger et al. (1992) und Eichentopf (2007) untersucht. Demnach zeigten die später rezidivierenden Basaliome im Mittel eine doppelt so große Tumoorfläche wie später nicht rezidivierende Basaliome. Eine frühe und exakte Diagnose des ursprünglichen Basalioms stellte somit eine entscheidende Größe dar.

Vergleiche der unterschiedlichen Aufarbeitungsvarianten untereinander zeigten, dass beim alleinigen Kryostatschnittverfahren in 3,4% der Fälle Rezidive zu verzeichnen waren, im Falle des Paraffinschnittverfahrens 0% (Bentkover et al. 2002). Hier wurde die Wichtigkeit dieser Methode deutlich, zudem auch das kosmetische Outcome nach verzögerter Deckung keine Defizite zeigte. Diese Technik stellt die beste histologische Kontrolle dar und ist eine günstige Variante zur Gefrierschnitttechnik (Morris et al. 2008). Zwar konnte in der vorliegenden Untersuchung bei der Analyse der Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit der Operationsform bzw. der Art der histologischen Aufarbeitung kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, dennoch stand eine Rezidivrate von 0% bei Anwendung des Paraffinschnittverfahrens einer Rezidivrate von 13% beim Gefrierschnitt gegenüber. Trotz der fehlenden statistischen Signifikanz auf Grund der kleinen Fallzahl sprach neben den Vorteilen der



Beurteilbarkeit und Sicherheit des Paraffinschnittes die deutlich niedrigere Rezidivquote für die Verwendung dieser Methode. Die damit verbundene verzögerte Defektddeckung zeigt keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des kosmetische Outcomes sowie des Zustands des Patienten (Morris et al. 2008).

Rezidivraten nach histographischer Chirurgie innerhalb der ersten fünf Jahre werden für Primärbasaliome zwischen 3,3% und 3,7%, für Rezidivbasaliome zwischen 5,6% und 7,3% angegeben (Peters und Rompel 2007). Die eigene Analyse zur Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit der Tumorklasse zeigte statistisch signifikante Unterschiede. Unter den Primärbasaliomen kam es in 0% zu Rezidivbildungen. Mehrfach- und Rezidivbasaliome zeigten jeweils Rezidivquoten von 18,5% und 15,8%. Angaben aus der Literatur für Rezidivraten von Primärbasaliomen lagen zwischen 1,4%-19,5% sowie von Rezidivbasaliomen zwischen 4%-29,2% (Robins 1981, Roenick et al. 1986, Malhotra et al. 2004, Dinehart et al. 1992). Die unterschiedlich ausgeführten chirurgischen Therapieformen, die unterschiedlichen histologischen Aufarbeitungen und nicht zuletzt die unterschiedlichen Patientenkollektive ließen einen Vergleich nur bedingt zu. Die genannten Rezidivraten entsprachen dabei nicht der wahrscheinlichen Rezidivrate, welche auftreten würde, wenn alle Patienten gleich lang nachbeobachtet worden wären. In diese Studie flossen nur Informationen über Rezidive und Verlauf ein, welche innerhalb des Beobachtungszeitraums vom 1. April 2005 bis 31. März 2008 lagen. Dennoch zeigt dieses Ergebnis die große Bedeutung einer adäquaten Ersttherapie besonders bei Primärbasaliomen auf Grund der Rezidivrate. Insbesondere diese Tumorklasse neigt neben einer geringeren Rezidivrate im Verlauf auch zu höheren R0-Resektionsraten. Durch spezialisierte chirurgische Exzision kann zum Zeitpunkt der Therapie der Verlauf der Erkrankung positiv beeinflusst werden.

Neben der Rezidivfreiheit war auch das ästhetische Erscheinungsbild nach erfolgreicher R0-Resektion und plastischer Rekonstruktion des Gesichtes ein Schwerpunkt der chirurgischen Behandlung von Basaliomen. Dabei zeigten Nahlappenplastiken bessere ästhetische und neurologische Ergebnisse als freie Hauttransplantate (Rustemeyer et al. 2005).

## 7. Schlussfolgerungen

Eine frühzeitige und exakte klinische Diagnose des Basalioms ist die entscheidende Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Diese Tatsache gewinnt besondere Bedeutung unter der Berücksichtigung einer steigenden Lebenserwartung und des allgemeinen Inzidenzanstiegs der Basaliome. Die klinische Herausforderung der exakten Diagnosestellung liegt in der typischen Symptomarmut der Basaliome und einer langen, unspezifischen Anamnese. Da im Falle des Vorliegens eines Multiplen Basalioms zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein um 50% höheres Rezidivrisiko zu verzeichnen ist, sollte neben der bereits in der Literatur üblichen Unterscheidung zwischen Primär- und Rezidivbasaliomen die gesonderte Betrachtung Multipler Basaliome erwogen werden.

Die chirurgische Entfernung des Basalioms stellt die Therapie der Wahl dar. Die dabei verfolgten Ziele sind vollständige Entfernung des Basalioms, minimaler Verlust von gesundem Gewebe, Funktionserhalt sowie optimale Ästhetik. Unter Anwendung der histographischen Chirurgie können die subklinischen Ausläufer des Basalioms berücksichtigt und vor allem kritische Regionen sparsam aber exakt resiziert werden. Trotz der schnelleren Verfügbarkeit der Befundsicherung bei Gefrierschnittverfahren sollte die histologische Aufarbeitung mit dem Paraffinschnittverfahren erfolgen. Infolge der besseren Beurteilbarkeit kam es hierbei seltener zu Fehldiagnosen und im Verlauf zu einer geringeren Rezidivrate. Weder Heilungsrate noch kosmetisches Outcome werden durch die längere Wartezeit negativ beeinflusst. Die Auswahl der plastischen Rekonstruktion des Defektes muss unter Berücksichtigung der Tumorgroße, der Tumorlokalisation sowie des histologischen Subtypes erfolgen.

Im Rahmen des postoperativen Verlaufs ist eine umfangreiche, exakte und konsequente Nachbeobachtung unerlässlich. Dabei müssen neben der Bewertung des ästhetischen Ergebnisses, das Auftreten eines neuen Basalioms und besonders das Auftreten eines Rezidives engmaschig kontrolliert werden. Hierbei sind histologischer Subtyp und unterschiedlich aggressive Wachstumsform des Ausgangsbefundes zu berücksichtigen. Bei Berücksichtigung dieser Kriterien haben Basaliome insgesamt eine gute Prognose.

### III. Literaturverzeichnis

- Baresel I. 2000. Die Ergebnisse der chirurgischen Therapie von Lid- und Orbitabasiomen des Krankengutes der Klinik und Poliklinik für HNO – Kranke der FAU Erlangen-Nürnberg [Dissertation]. Erlangen: Friedrich-Alexander-Universität.
- Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. 2004. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ*, 329:705.
- Bentkover SH, Grande DM, Soto H, Kozlicak BA, Guillaume D, Girouard S. 2002. Excision of head and neck basal cell carcinoma with a rapid, cross-sectional, frozen-section technique. *Archives of Facial Plastic Surgery*, 4:114-119.
- Bernstein-Sommer B. 1992. Die chirurgische Therapie des Basalioms [Dissertation]. Köln: Universität zu Köln.
- Bieley HC, Kirsner RS, Reyes BA, Garland LD. 1992. The use of Mohs micrographic surgery for determination of residual tumor in incompletely excised basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 26:754-756.
- Bieß B, Drepper H. 1982. Zusammenarbeit zwischen Operateur und Pathohistologen in der Diagnostik von Gesichtstumoren. *Fortschritte der Kiefer und Gesichtschirurgie*, 27:53-55.
- Bisson MA, Dunkin CSJ, Suvarna SK, Griffiths RW. 2002. Do plastic surgeons resect basal cell carcinomas too widely? A prospective study comparing surgical and histological margins. *British Journal of Plastic Surgery*, 55:293-297.
- Bogdanov-Berezovsky A, Rosenberg L, Cagniano E, Silberstein E. 2008. The role of frozen section histological analysis in the treatment of head and neck skin basal and squamous cell carcinomas. *The Israel Medical Association journal*, 10:344-345.
- Bornebusch M. 2005. Basaliome der Lidregion [Dissertation]. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität.

- Breuninger H. 1984. Histologic control of excised tissue edges in the operative treatment of basal-cell carcinomas. *Journal of Dermatologic Surgery & Oncology*, 10:724-728.
- Breuninger H. 1994. Das lokale Ausbreitungsverfahren maligner Hauttumoren. *Die medizinische Welt*, 45: 373-376.
- Breuninger H, Anargyrou S. 1993. Kann die 20 MHz-Sonographie die subklinische Infiltration von malignen Tumoren prätherapeutisch erkennen?. *Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten*, 162:196.
- Breuninger H, Becker G, Bootz F, Cornelius CP, Datz B, Garbe C, Horny HP, Laniado M, Plinkert PK, Reuß-Borst M, Stroebe W. 1996. Solide Hauttumoren – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tübingen: Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen.
- Breuninger H, Dietz K. 1991. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *Journal of Dermatologic Surgery & Oncology*, 17:574-578.
- Breuninger H, Dietz K, Rassner G. 1992. Das subklinische Infiltrationsverhalten von Basaliomen. *Aktuelle Dermatologie*, 18:129-132.
- Breuninger H, Maucher C, Black B, Flad P, Rassner G. 1989a. Statistische Erfassung des Wachstumsmusters von Basaliomen. *Aktuelle Dermatologie*, 15:37-40.
- Breuninger H, Rassner G, Schaumburg-Lever G, Steitz A. 1989b. Langzeiterfahrungen mit der Technik der histologischen Schnitttrandkontrolle (3-D-Histologie). *Hautarzt*, 40:14-18.
- Breuninger H, Schaumburg-Lever G. 1988. Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *American Journal of Pathology*, 154:167-171.

Burg G. 1977. Dermatochirurgie in Klinik und Praxis. Berlin: Springer.

Burg G, Hirsch RD. 1977. Verbesserte Prognose maligner Hauttumoren durch mikroskopisch kontrollierte Chirurgie. *Therapiewoche*, 27:7364-7376.

Burg G, Konz B, Braun-Falco O. 1975. Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) des Basalioms. *Therapiewoche*, 20:2865-2874.

Conway RM, Themel S, Holbach LM. 2004. Surgery for primary basal cell carcinoma including the eyelid margins with intraoperative frozen section control: comparative interventional study with a minimum clinical follow up of 5 years. *British Journal of Ophthalmology*, 88:236-238.

De Silva SP, Dellon AL. 1985. Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: results of a five-year prospective study. *Journal of Dermatologic Surgery & Oncology*, 28:72-74.

Dinehart SM, Dodge R, Stanley WE, Franks HH, Pollack SV. 1992. Basal cell carcinoma treated with Mohs Surgery. *Journal of Dermatologic Surgery & Oncology*, 18:560-566.

Drepper H. 1963. Die systematische histologische Kontrolle des Tumorbettes als Fortschritt bei der operativen Entfernung des tiefgreifenden Gesichtskrebses der Haut. *Hautarzt*, 14:420-423.

Eichentopf C. 2007. Die non-in-sano Resektion & Rezidivgefahr bei Basalzellkarzinomen im Gesichtsbereich – Prognostischer Aussagewert und klinische Konsequenz [Dissertation]. Halle: Martin-Luther-Universität.

Ek EW, Giorlando F, Su SY, Dieu T. 2005. Clinical diagnosis of skin tumours: how good are we?. *ANZ Journal of Surgery*, 75:415-420.

Garbe C, Hrsg. 2007. Deutsche Leitlinie: Basalzellkarzinom. Erste Aufl. Stuttgart, New York: Thieme, 8-9.

- Ghosh S, Duvvi S, Goodyear P, Reddy E, Kumar A. 2009. Evaluation of surgeons' marking of excision margins for superficial facial skin cancer lesions. *The Journal of Laryngology & Otology*, 123:195-198.
- Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. 2007. Basal cell carcinoma histological clearance margins: an analysis of 1539 conventionally excised tumours. Wider still and deeper? *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 60:41-47.
- Grün A, Hoffmann J, Roser M, Schwenzer M. 1999. Die chirurgische Therapie des Gesichtshautbasalioms. *Chirurg*, 70:265-269.
- Hecker N. 1988. Zur Klinik, Histologie und Therapie des Basalioms bei 385 Patienten der Universitäts-Hautklinik Köln im Jahre 1987 [Dissertation]. Köln: Universität zu Köln.
- Heckmann M, Zogelmeier F, Konz B. 2002. Frequency of facial basal cell carcinoma does not correlate with site-specific UV exposure. *Archives of Dermatology*, 138:1494-1497.
- Hintschich C, Stefani FH. 2009. Kopf-Hals-Malignome. München: Zuckerschwerdt Verlag.
- Holzschuh J, Breuninger H. 1996. Eine histologische Aufarbeitungstechnik von Haut-tumorexzisaten zur lückenlosen Schnitttrandkontrolle. *Der Pathologe*, 17:127-129.
- Hruza GJ. 1994. Mohs micrographic surgery local recurrences. *Journal of Dermatologic Surgery & Oncology*, 20:573-577.
- Kimyai-Asadi A, Goldberg L, Jih MH. 2005. Accuracy of serial transverse cross sections in detecting residual basal cell carcinoma at the surgical margins of an elliptical excision specimen. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53:469-74.

- Klöcker K. 1998. Die Rezidivrate von Basalzellkarzinomen nach mikrochirurgischer Chirurgie im Paraffinschnittverfahren [Dissertation]. Tübingen: Eberhard-Karls-Universität.
- Klotzbücher J. 1989. Das Basaliom [Dissertation]. Ulm: Universität Ulm.
- Koplin L, Zarem HA. 1980. Recurrent basal cell carcinoma. A review concerning the incidence, behavior, and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 65:656-664.
- Korden C. 1988. Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des Basalioms der Gesichtshaut[Dissertation]. Hamburg: Universität Hamburg.
- Kryvenko O. 2007. Die Therapie des Basalzellkarzinoms-eine retrospektive Analyse des Patientengutes der Klinik für Dermatologie und Venerologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg der Jahre 1991-2001 [Dissertation]. Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität.
- Kumar P, Orton CI, McWilliam LJ, Watson S. 2000. Incidence of incomplete excision in surgically treated basal cell carcinoma: a retrospective clinical audit. *British Journal of Plastic Surgery*, 53:563-566.
- Kunte C, Konz B.2007. Aktuelle Therapieempfehlungen für das Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut. *Hautarzt*, 58:419-426.
- Lalla R, Brown TL, Griffiths RW. 2003. Where to draw the line: the error in marking surgical excision margins defined. *The British Association of Plastic Surgeons*, 56:603-606.
- Leitner C. 1997. Evaluierung der Risikofaktoren für erhöhte Rezidivhäufigkeit von im Gesichtsbereich lokalisierten Basaliomen [Dissertation]. Erlangen: Friedrich-Alexander-Universität.

- Malhotra R, Huigol SC, Huynh NT, Selva D. 2004. The Australian Mohs database, part I: Periocular basal cell carcinoma experience over 7 years. *Ophthalmology*, 111:624-630.
- Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, Sanfilippo L, Silverman MK, Lee P, Levy E, Vossaert KA, Yadav S, Abadir M. 1993. Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 28:22-28.
- Mohs FE. 1941. Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision. *Archives of Surgery*, 42:279-281.
- Moll I, Hrsg. 2005. *Dermatologie*. Sechste Aufl. Stuttgart, New York: Thieme, 319.
- Morris DS, Elzaridi E, Clarke Lucy, Dickinson AJ, Lawrence CM. 2008. Periocular basal cell carcinoma: five year outcome following slow mohs surgery with formalin-fixed paraffin-embedded sections and delayed closure. *British Journal of Ophthalmology*, 93:474-476.
- Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM. 2003. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 17:167-170.
- Petres J, Rompel R. 2007. *Operative Dermatologie*. Zweite Auflage. Heidelberg: Springer, 250-265.
- Richmond JD, Davie RM. 1987. The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *British Journal of Plastic Surgery*, 40:63-67.
- Riefkohl R, Pollack S, Georgiade GS. 1985. A rationale for the treatment of difficult basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Ann Plast Surg*, 15:99-104.



- Robins P. 1981. Chemosurgery: My 15 Years of experience. *Journal of Dermatologic Surgery & Oncology* , 7:779-789.
- Robinson JK, Fisher SG. 2000. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Archives of Dermatology*, 136:1318-1324.
- Roenick RK, Ratz JL, Bailin PL, Wheeland RG. 1986. Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinomas. *Journal of Dermatologic Surgery & Oncology*, 12:860-865.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. 1989. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. *Journal of Dermatologic Surgery & Oncology*, 15:315-328.
- Rustemeyer J, Thieme V, Günther L, Bremerich A. 2005. Erfahrungen in der chirurgischen Versorgung von Gesichtshautbasaliomen und plastischen Rekonstruktionsverfahren. *Mund Kiefer Gesichtschirurg*, 9:220-224.
- Schubert J. 2000. Basaliome. *Mund Kiefer Gesichtschirurg*, 4:169-176.
- Schulz D. 1985. Zur Rezidivhäufigkeit des Basalioms [Dissertation]. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität.
- Smolle J, Mader FH. 2005. Beratungsproblem Haut. Zweite Auflage. Heidelberg: Springer, 201-214.
- Sooß WG, Schmetzer F, Schwenzer N. 1982. Maligne Epitheliome der Gesichtshaut. Stuttgart, NewYork: Thieme.
- Spraul CW, Ahr WM, Lang GK. 2000. Clinical and histologic features of 141 primary basal cell carcinomas of the periocular region and their rate of recurrence after surgical excision. *Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde*, 217:207-214.
- Steigleder GK. 1992. Dermatologie und Venerologie. Stuttgart: Thieme.

- Szeimies RM, Karrer S, Bäcker H. 2005. Therapieoptionen bei epithelialen Hauttumoren. *Hautarzt*, 56:430-440.
- Talbot S, Hitchcock B. 2004. Incomplete primary excision of cutaneous basal and squamous cell carcinomas in the Bay of Plenty. *The new Zealand medical journal*, 11:848.
- Tost M. 1979. Zur Prognose des Lidbasalioms in Abhängigkeit von feingeweblichen Differenzierung und Radikalität der Entfernung. *Klinisches Monatsblatt Augenheilkunde*: 175:754-759.
- Vent S. 1993. Behandlungsergebnisse nach operativer Therapie von Basaliomen im Kopf-Halsbereich [Dissertation] Erfurt: Universität Erfurt.
- Weedon D. 1992. *The Skin- Systematic Pathology- 3rd Edition*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Weyers W. 2007. Histographische Schnittrandkontrolle-Anspruch und Wirklichkeit. *Hautarzt*, 58:746-752.
- Wilson AW, Howsam G, Santhanam V, Macpherson D, Grant J, Pratt CA, Townend JA. 2004. Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42:311-314.
- Wolf DJ, Zitelli JA. 1987. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Archives of Dermatology*, 123:340-344.
- Zimmermann AC, Klauß V. 2001. Prädiktoren für Basaliomrezidive der Augenlider und der periorbitalen Region. *Der Ophthalmologe*, 98:555-559.

**IV. Anhang****Kurzlebenslauf**

Kristin Nicolaus  
Rathausgasse 2  
07743 Jena

**Persönliche Daten**

Geburtsdatum	21. Juni 1985
Geburtsort	Eilenburg

**Schul Ausbildung**

September 1992 bis 1996	Grundschule Jesewitz
September 1996 bis Juli 2004	Martin-Rinckart-Gymnasium Eilenburg
	Abschluss: Abitur

**Universitätsausbildung**

Oktober 2004 – Dezember 2010	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
------------------------------	--

Jena, 15. November 2010

## **Danksagung**

In allen Phasen meiner Arbeit an dieser Dissertation bekam ich Anregungen und Hilfen, für die ich mich an dieser Stelle ganz herzlich bedanken möchte.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. S. Schultze-Mosgau für die Möglichkeit, diese Dissertation zu einem interessanten Thema verfassen zu dürfen und für die stets vorhandene große Unterstützung und Anregung.

Ein großer Dank geht an meinen Betreuer Herrn PD Dr. Dr. Michael Thorwarth für die fachliche Unterstützung, die hilfreichen Ratschläge und die immerwährende Diskussionsbereitschaft bei der Anfertigung dieser Arbeit. Dankeschön!

Mein besonderer Dank geht an die Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie / Plastische Chirurgie des Universitätsklinikums Jena, die mir insbesondere bei der Suche nach Krankenakten der Patienten jederzeit hilfsbereit zur Seite standen.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern für ihre Unterstützung und ihr stetes Interesse am Fortgang meiner Arbeit danken. Vielen lieben Dank!

Ebenfalls ein großes Dankeschön an meine Schwester Ulrike und meinen Freund Janos für die Motivation, die Geduld, die zahlreichen Korrekturen und ihre Unterstützung vor allem in der Zeit kurz vor der Abgabe sowie in der Phase der Verteidigung dieser Arbeit.

Vielen herzlichen Dank!

**Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 15. November 2010